



FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y Microbiología

Tesis Doctoral

**EPIDEMIOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS: CARACTERÍSTICAS DEL
ABANDONO DE TRATAMIENTO, HOSPITALIZACIONES Y TUBERCULOSIS
EXTRAPULMONAR**

DANTE ROGER CULQUI LÉVANO

Director:
JUAN DE MATA DONADO CAMPOS
Tutor
FERNANDO RODRIGUEZ ARTALEJO

Madrid, 2016



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y Microbiología

**EPIDEMIOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS: CARACTERÍSTICAS DEL
ABANDONO DE TRATAMIENTO, HOSPITALIZACIONES Y TUBERCULOSIS
EXTRAPULMONAR**

TESIS DOCTORAL

DANTE ROGER CULQUI LÉVANO

Director:

JUAN DE MATA DONADO CAMPOS

Tutor

FERNANDO RODRIGUEZ ARTALEJO

Madrid, 2016



Don Juan de Mata DONADO CAMPOS Profesor Asociado del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y Microbiología de la Universidad Autónoma de Madrid y **Don Fernando RODRÍGUEZ ARTALEJO**, Catedrático del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y Microbiología de la Universidad Autónoma de Madrid.

INFORMAN:

Que Don Dante Roger Culqui Lévano ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Epidemiología de la tuberculosis características del abandono de tratamiento, hospitalizaciones y tuberculosis extrapulmonar”. Es un trabajo original, rigurosamente realizado, y es apto para ser defendido públicamente con el fin de obtener el grado de doctor.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma este documento en Madrid a 2016.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III (quien financia la vigilancia epidemiológica en España). Dante Roger Culqui Lévano ha disfrutado de una beca del gobierno español para el Programa de Epidemiología de Campo (PEAC).

*Dedico este trabajo a mis padres
María Luzmila Lévano Magallanes y
Mauro Segundo Culqui Bardalez
por su gran apoyo.
Y a mi pequeño amigo Simón Torviso B.*

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Fernando Rodríguez Artalejo, director de departamento, por la oportunidad de realizar el doctorado en la Universidad Autónoma de Madrid y por la confianza depositada en las propuestas de investigación que he presentado.

Al Profesor Juan de Mata Donado por su apoyo y consejos para continuar con la tesis doctoral

A Elena Rodríguez Valín por su incansable asesoramiento y dedicación durante cada revisión de los artículos y las diferentes versiones de los artículos que hemos presentado.

A mis compañeros del Programa de Epidemiología de Campo (PEAC) por su apoyo y ánimo durante el tiempo de estudio.

A Dios por las múltiples oportunidades profesionales que siempre tengo y que me hacen creer que existe algo superior y que siempre está cerca de uno.

INDICE

Tabla de Contenidos

1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. Tuberculosis problema de Salud Pública	11
1.2. Tuberculosis pulmonar	12
1.3. Tuberculosis Extrapulmonar	13
1.4. Abandono de tratamiento antituberculoso	13
1.5 Hospitalizaciones por tuberculosis	14
2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	15
2.1. Planteamiento	16
2.2. Objetivos	18
3. ABANDONO DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO	20
3.1. Factores asociados al abandono de tratamiento antituberculoso convencional en el Perú	21
3.1.1. Introducción	21
3.1.2. Material y Métodos	22
3.1.3. Resultados	25
3.1.4. Discusión	30
4. HOSPITALIZACIONES POR TUBERCULOSIS	33
4.1. Epidemiología de las hospitalizaciones por tuberculosis en España: Análisis del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) 1999-2009	34
4.1.1. Introducción:	34
4.1.2. Material y Métodos:	35
4.1.3. Resultados:	36
4.1.4. Discusión:	50
5. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR	53
5.1. Tuberculosis Extra pulmonar en España. Análisis del periodo 2007-2012 Estudio Nacional	54
5.1.1. Introducción	54
5.1.2. Material y Métodos	56
5.1.3. Resultados	58
5.1.4. Discusión	72
6. CONCLUSIONES	76
6.1. Conclusiones del objetivo 1	77
6.2. Conclusiones del objetivo 2	77
6.3. Conclusiones del objetivo 3	78
7. RESUMEN	79
7.1. Resumen del objetivo 1	79
7.2. Resumen del objetivo 2	80
7.3. Resumen del objetivo 3	81
8. INDICE DE TABLAS	82
9. REFERENCIAS	84

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Tuberculosis problema de Salud Pública

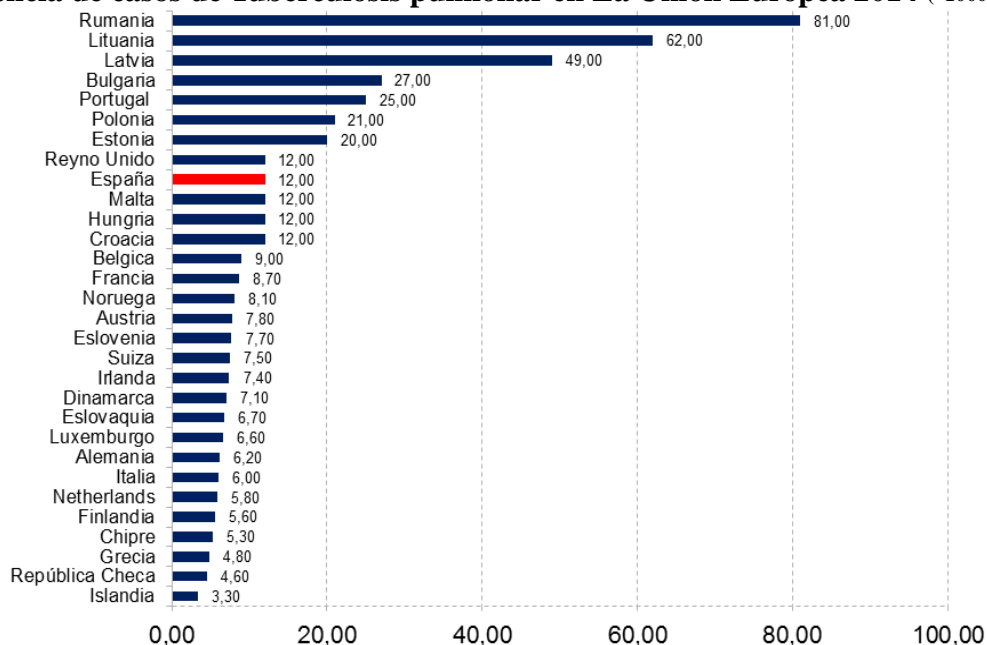
La tuberculosis (TB) en el mundo continúa siendo un problema de salud pública. Desde el brillante aporte de Roberto Koch quien en 1882 descubre el Bacilo de la Tuberculosis hasta la actualidad se ha avanzado mucho. Sin embargo y a pesar del tratamiento existente y de los avances en la accesibilidad al tratamiento la tuberculosis no ha dejado de ser un problema para el mundo. Así la tuberculosis se mantiene como una de las enfermedades infecciosas de mayor mortalidad en el mundo. De acuerdo a estimaciones para el año 2013, 9 millones de personas desarrollaron la enfermedad y 1.5 millones fallecieron (360 000 de las cuales eran VIH positivas).¹

Para Latinoamérica la TB continúa siendo un problema importante, y aún tiene muchas complicaciones que deben ser mejor estudiadas como la tuberculosis resistente y el abandono de tratamiento, entre otros problemas.

Europa a pesar de su avance tecnológico y de su gran capacidad de respuesta ante múltiples problemas de salud pública, actualmente continúa presentando pacientes con tuberculosis y aunque la incidencia de tuberculosis en Europa en general es menor que en países con mayor desarrollo, en España se siguen presentando casos de tuberculosis y la incidencia es mayor que en otros países europeos.

1. Figura 1.-Introducción

Incidencia de casos de Tuberculosis pulmonar en La Unión Europea 2014 (*100000hab.)



En España uno de los principales focos de tuberculosis son los inmigrantes que vienen de países en los cuales muchas veces la incidencia de TB es alta. Por otro lado España no cuenta con un plan de seguimiento de estos inmigrantes específicamente para el tema de tuberculosis. Así, no podemos saber si un paciente tenía tuberculosis al entrar, ni después de cuantos años se produce la infección. Las razones para esta situación son múltiples, entre otras justificadas por la baja incidencia de esta patología. Sin embargo, no debemos olvidar que la tuberculosis drogoresistente se ha comportado siempre en la mayoría de países como una epidemia de baja incidencia a pesar de las mejoras en los sistemas de control de tuberculosis sensible. El caso de Perú ha sido interesante pues mientras que la Estrategia Sanitaria para el Control y Prevención de la Tuberculosis había logrado controlar y disminuir en forma importante la incidencia de Tuberculosis sensible, la tuberculosis resistente se iba incrementando progresivamente cada año y avanzando lenta pero sin pausa lo que después generó una alerta importante en el país.

España tiene una baja incidencia de tuberculosis, para el año 2014 se calculó una incidencia de 12 por 100 000 habitantes y la incidencia de TB pulmonar se ha focalizado principalmente en la población migrante lo que ha contribuido a restar importancia esta patología. No podemos perder de vista que el hecho que existan otras patologías con mayor incidencia como las enfermedades no transmisibles, contribuye a que el Estado priorice la mayoría de sus esfuerzos a reducir las tasas de otras enfermedades. Sin embargo debemos entender que la tuberculosis ha sido siempre una epidemia silenciosa y eso ha permitido su avance en todos estos siglos, desde su descubrimiento hasta la actualidad

1.2. Tuberculosis pulmonar

Es la principal forma de tuberculosis y la de más fácil transmisión debido a que se transmite por vía aérea. La enfermedad tiene un período de latencia de 4 a 8 semanas. El bacilo puede infectar el macrófago y la replicación ocurre inicialmente en vías aéreas terminales dentro de células fagocíticas (bronquiolos pequeños, alveolos - lesión primaria o

tubérculo) . El bacilo de koch puede alojarse en zonas apicales del pulmón. En los pulmones, las células T activadas producen citocinas, tales como IFN-g y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). El IFN-g es esencial para la activación de los macrófagos, que producen entonces óxido nítrico (NO), que contribuye fundamentalmente en el control de la infección. Una vez que se produce una respuesta inmune celular, las bacterias disminuyen y se desarrollan granulomas.² Finalmente se pueden generar lesiones necróticas, resultando el complejo de ranke así como caseificaciones en unos 6 a 15 meses.

1.3. Tuberculosis Extrapulmonar

La tuberculosis extrapulmonar (TBEP) supone el 10-20% del total de TB que padecen los enfermos inmunocompetentes en Europa. Los enfermos con TB y SIDA severamente inmunodeprimidos pueden presentar localizaciones extrapulmonares hasta en un 60% de los casos.³

En la práctica totalidad de los casos de TB extrapulmonar existe un foco primario en el pulmón, que puede ser visible o no en la radiografía de tórax. Se admite que desde este foco primario pulmonar se puede producir una diseminación, bien por contigüidad, bien por vía linfática o por vía hematológica, siendo esta última vía la causante de la mayoría de las TB extrapulmonares a excepción de la pleural y la linfática.

1.4. Abandono de tratamiento antituberculoso

El abandono de tratamiento tiene varias definiciones según el país de estudio. El Ministerio de Salud del Perú define al abandono de tratamiento antituberculoso como “no concurrir a recibir el tratamiento por más de treinta días consecutivos”⁴ La Organización Mundial de la Salud (OMS) denomina abandono de tratamiento cuando la persona de la cual se sabe que, habiendo empezado el tratamiento, lo interrumpe durante dos meses consecutivos o más (definición adoptada en todo el mundo incluyendo España). Es la principal limitación para lograr la cura de esta enfermedad. Además de que impide la curación, el abandono guarda una relación estrecha con una pronta recaída y, no obstante

ser una causa reversible, constituye el mayor factor determinante del fracaso terapéutico.⁵ Durante muchos años el abandono ha sido uno de los obstáculos para mejorar la eficacia de los programas de control de tuberculosis, por lo que es importante el estudio de los condicionantes del abandono, para actuar sobre ellos con medidas de salud pública que permitan su control y de esta forma mejorar la eficacia y eficiencia de los programas de control en el Perú.

1.5 Hospitalizaciones por tuberculosis

Las hospitalizaciones por tuberculosis constituyen un foco importante de diseminación de la enfermedad, por ello deben ser breves y deben limitarse a casos muy específicos. En España existe un registro de hospitalizaciones es el denominado conjunto mínimo básico de datos (CMBD) que recoge los datos de las hospitalizaciones del Sistema Nacional de Salud. Esta es una base de datos clínico-administrativa, que desde su aprobación en 1987 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se ha ido implantando en todas las Comunidades Autónomas (CCAA) de forma progresiva, y se estima que recoge más del 90% de las altas hospitalarias.

El análisis de las hospitalizaciones en España es una herramienta importante para tener una visión del comportamiento de la tuberculosis en el ámbito intrahospitalario que nos permitirá diseñar estrategias de manejo y explorar si la tuberculosis en el ámbito intrahospitalario tiene las mismas características que en población general.⁶

2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

2.1. Planteamiento

El planteamiento de esta tesis doctoral *Epidemiología de la tuberculosis: características del abandono de tratamiento, hospitalizaciones y tuberculosis extrapulmonar*, busca a través de tres estudios nacionales profundizar en tres temas importantes que influyen en la evolución epidemiológica de la tuberculosis. Así realizamos tres estudios a escala nacional uno en Perú y dos en España sobre temas que influyen en el perfil epidemiológico de la tuberculosis pero que no se han estudiado mucho a escala nacional. En primer lugar desarrollamos el tema del abandono de tratamiento y elegimos Perú, porque para estudiar el abandono se debe priorizar un país donde la incidencia sea mayor del 5%. Perú es uno de los pocos países donde la incidencia de abandono de tratamiento ha sido mayor del 5% durante muchos años. En segundo lugar, hemos analizado la epidemiología de las hospitalizaciones por tuberculosis. En general las hospitalizaciones son poco comunes en tuberculosis, sin embargo se continúan produciendo y España tiene, como ya hemos comentado, un sistema de vigilancia denominado conjunto mínimo básico de datos (CMBD) dicho registro no había sido estudiado a nivel nacional y solo existían algunas referencias bibliográficas que mencionaban pequeños estudios a nivel de algunas comunidades autónomas⁶, por lo que decidimos hacer un estudio a escala nacional que nos mostrara la realidad epidemiológica de todo España en cuanto a hospitalizaciones por TB, consideramos que este tipo de estudios era necesario porque permitía tener una visión más amplia de las hospitalizaciones en toda España.

Por último, y en tercer lugar, también estudiamos la epidemiología de la tuberculosis extrapulmonar (TBEP) en España, pues la TBEP presenta características epidemiológicas diferentes a la tuberculosis pulmonar, aunque existen estudios a nivel de comunidades autónomas acerca de TBEP, existen pocos estudios que analicen la tuberculosis extrapulmonar a nivel de España.^{7, 8}

A nivel Europeo se ha incrementado el interés por la TBEP porque muchos investigadores son conscientes que aunque la TBEP presenta una baja incidencia el diagnóstico es más difícil y no permite un rápido tratamiento, lo que ha motivado el interés de muchos investigadores a nivel de Alemania, Holanda entre otros países.^{9,10}

En el análisis presentado observamos que en España se presentó una dificultad al analizar la información debido a que la notificación de todos los tipos de TBEP ha sido obligatoria recientemente lo que trae consigo dificultades en la notificación de todas las comunidades autónomas, así como pérdida de información en muchas de las variables como características de la implementación de un sistema de notificación relativamente nuevo, consideramos que era necesario este tipo de análisis pues complementa la vigilancia e identifica la información necesaria que no se está recolectando y que nos sitúa en una situación de desventaja en relación con el resto de Europa, actualmente el estudio realizado permite aportar la situación de la TBEP en toda España pero sobre todo conocer la necesidad de recoger algunas variables que podrían resultar muy útiles en el sistema de vigilancia de TBEP en España. .

Somos conscientes de las múltiples limitaciones que se presentan al extraer conclusiones de estudios nacionales sobre todo si no corresponden a un mismo país, como la pérdida de información, la dificultad de comparación con otros estudios, entre otros sesgos. Sin embargo, consideramos que la actual tesis doctoral contribuye a conocer el perfil epidemiológico de la tuberculosis debido a que la tuberculosis es un problema global y que constantemente genera nuevos desafíos en todo el orbe mundial probablemente este enfoque es solo una mínima parte de los múltiples temas que se pueden estudiar para conocer la epidemiología de la tuberculosis sin embargo todos los temas aquí presentados constituyen actualmente problemas que deben ser estudiados para conocer la epidemiología de la tuberculosis pero también para mejorar la intervención o priorizar ejes de intervención en salud pública y epidemiología de la TB.

2.2. Objetivos

Objetivo 1 Factores asociados al abandono de tratamiento antituberculoso convencional en el Perú

- Identificar los factores de riesgo para el abandono del tratamiento antituberculoso en varios departamentos del Perú.
- Identificar los factores de riesgo relacionados al abandono de tratamiento antituberculoso según el esquema de Lalonde Laframboise:
- Identificar los factores relacionados con los estilos de vida que podrían influir en el abandono de tratamiento.
- Identificar los factores relacionados con la biología humana que podrían influir en el abandono de tratamiento.
- Identificar los factores relacionados con los estilos de vida que podrían influir en el abandono de tratamiento.
- Identificar los factores relacionados con los servicios de salud que podrían influir en el abandono de tratamiento.

Objetivo 2 Epidemiología de las hospitalizaciones por tuberculosis en España: Análisis del Conjunto Mínimo Básico de Datos CMBD 1999-2009.

- Realizar un análisis epidemiológico de los datos del Conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en el ámbito de España.
- Evaluar la tendencia de las hospitalizaciones por tuberculosis en España durante el periodo 1999 al 2009.
- Evaluar las características clínico-epidemiológicas de los casos hospitalizados.

Objetivo 3 Tuberculosis Extra pulmonar en España. Análisis del periodo 2007-2012 Estudio Nacional

- Realizar un análisis epidemiológico de la Tuberculosis extrapulmonar (TBEP) en España.
- Evaluar la tendencia de la Tuberculosis extrapulmonar (TBEP) en España durante el periodo 2007 al 2012.
- Evaluar las características clínico-epidemiológicas de los diferentes tipos de tuberculosis extrapulmonares.

3. ABANDONO DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

Revista: *Archivos de Bronconeumología.*

Autores: *Dante R. Culqui, César V. Munayco E., Carlos G. Grijalva, Joan A. Cayla, Olivia Horna-Campos, Kenedy Alva Ch., Luis A. Suarez O.*

Fecha de publicación: *Mayo 2012;48:150-5 - Vol. 48 Núm.5*

3.1. Factores asociados al abandono de tratamiento antituberculoso convencional en el Perú

3.1.1. Introducción

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública en el mundo, con gran carga de morbilidad y mortalidad concentrada en los países en desarrollo¹¹, incluyendo

Perú.¹ En 1999, el Perú estaba en la lista de los 23 países con mayor carga de tuberculosis de acuerdo a la clasificación de la OMS. En 2002, Vietnam y Perú, salieron de esta lista y lograron cumplir con los objetivos de 70% de casos detectados y 85% de casos curados.^{1,12} Con esto el Perú había logrado el cumplimiento de los objetivos del milenio para la detección de casos y su curación^{13,14}.

A nivel de América Latina, el Perú mantiene altas tasas de incidencia de tuberculosis, junto con Bolivia y Ecuador¹. Además, el Perú es el país con mayor número de casos de tuberculosis multidrogo resistente (MDR-TB) y casos extremadamente resistentes^{1,15} a los medicamentos (XDR) en América. Uno de los objetivos de medidas de control de la tuberculosis es la adherencia al tratamiento antituberculoso. Una importante barrera para el éxito es el abandono al tratamiento, que se define como la no asistencia para recibir tratamiento por más de treinta días consecutivos¹⁶, que se relaciona con el fracaso del tratamiento, drogo resistencia y recaída precoz de la tuberculosis¹⁷. El abandono de tratamiento en el Perú para el año 2003 ha sido de 4.06%, porcentaje bastante alto existiendo departamentos que superan el 5% de abandono. Así mismo, el porcentaje de abandono fue de 3.2% y 8.2%¹⁸ en el 2006. La adherencia al tratamiento de la tuberculosis es difícil, ya que es un tratamiento de larga duración (6 meses y más de 2 años para la tuberculosis MDR), con un alto número de medicamentos, alguno de los cuales pueden causar reacciones adversas serias. Muchos factores podrían influir en que el paciente abandone el tratamiento, la identificación de dichos factores de riesgo es el primer paso para el diseño de intervenciones que mejoren la adherencia y el control de la enfermedad.

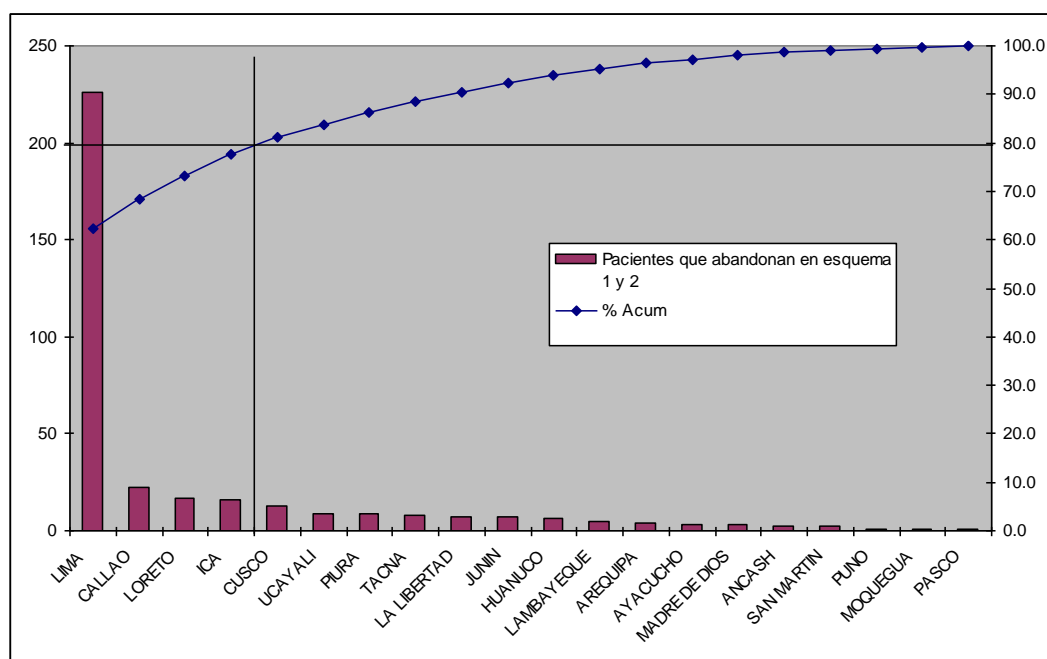
3.1.2. Material y Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles no pareados 1:2 entre julio y diciembre del año 2005, en cinco departamentos de Perú (Loreto, Cusco, Ica, Lima y Callao), que acumularon el 80% del total de pacientes que abandonaron el tratamiento durante el año 2004 a nivel nacional. (Ver Tabla 1).

Para la selección muestra se usó la priorización de PARETO, se seleccionaron los departamentos de Ica, Callao, Loreto, Ica, y Cusco como los departamentos que concentran el 80% de los casos de abandono del Perú.

2. Figura 1 Abandono de tratamiento

Priorización muestral a través de metodología de Pareto Perú 2005



Los pacientes se estudiaron de la población atendida por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis (ESNPYCTBC) en cada uno de los departamentos seleccionados.

El tamaño de muestra para el presente estudio, se obtuvo a partir de los resultados obtenidos en un estudio piloto y basado en la prevalencia de abandono previo. La prevalencia esperada para los controles fue de 0,02 y para los casos de 0,0603. Con estos

valores, nuestro estudio tendría un poder del 80% para detectar un OR: 2.6 con un nivel de confianza del 95%

Todos los participantes fueron enfermos con tuberculosis no resistente (nunca tratados y recaídas) en tratamiento con esquemas I y II, (I: incluye tratamiento bisemanal y II incluye tratamiento diario y más prolongado) que habían ingresado a la ESNpyCTBC durante el año 2004. Se excluyeron a los pacientes con transferencias sin confirmar (pacientes que han migrado de la zona donde iniciaron su tratamiento y que no se confirma su llegada al centro receptor) y aquellos pacientes con irregularidad al tratamiento (Pacientes que no acuden a recibir tratamiento algunos días pero terminan en el plazo indicado o con una demora de no más de tres meses).

La información fue obtenida a través de encuestas y por registros del programa (ESNPyCTBC). De este último se obtuvieron datos respecto al ingreso y evolución del paciente (condición de ingreso, puntualidad en la toma de tratamiento y Reacciones Adversas a Fármacos (RAFA)).

Se definió como abandonadores a aquellos pacientes que dejaron de tomar tratamiento por un período de 30 días consecutivos y como controles a aquellos pacientes que cumplieron tratamiento de forma satisfactoria y egresaron de la ESNPyCTBC en condición de curado. Los casos y los controles fueron identificados a través de los registros del ESNPyCTBC y se seleccionaron de forma aleatoria sin reemplazo, no existiendo casos de pacientes seleccionados que hayan muerto. Los controles fueron seleccionados del mismo establecimiento de salud donde se encontraba el caso.

A todos los pacientes se les aplicó una encuesta, la cual fue diseñada según el modelo de Lalonde Laframboise,¹⁹, que clasifica a los factores de riesgo en 4 grupos: factores dependientes de los servicios de salud, factores dependientes de la biología humana, factores dependientes de los estilos de vida, factores dependientes del ambiente y dentro del ambiente incluye (el ambiente físico, el ambiente social y el ambiente psicológico). La

encuesta se aplicó en los domicilios y/o en los centros de salud, según la disponibilidad de los pacientes y la posibilidad de encontrarlos para la entrevista, las preguntas fueron en su mayoría cerradas. Los encuestadores fueron médicos y enfermeras que trabajaban en los establecimientos de salud, que recibieron una capacitación, informándolos de la condición de caso o control de los pacientes, el tiempo de aplicación de la encuesta fue de una hora en promedio.

Las variables de análisis se agruparon de la siguiente manera: La pobreza se agrupó en tres categorías: pobreza, pobreza extrema y no pobre, de acuerdo con la clasificación de necesidades básicas insatisfechas (NBI) del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). El alcoholismo, se agrupó según el test de CAGE propuesto por la OMS el cual clasifica a los consumidores en: no consume alcohol, bajo riesgo de alcoholismo (consumidor social) y alto riesgo de alcoholismo (consumo perjudicial), dicho test fue modificado para poderse usar en forma retrospectiva y previamente se validó su uso. Para el caso de la variable satisfacción del usuario con la información recibida, se utilizó el test ISQ-1^{20,21}, dicho test clasifica esta percepción en excelente, bueno, aceptable (regular), insatisfecho y muy insatisfactorio. Por último, para medir el apoyo familiar se utilizó la escala de satisfacción familiar de Olson y Wilson, que clasifica los niveles de satisfacción en alto, medio y bajo.²² Para el análisis estadístico, se realizó el control de calidad de los datos recolectados, seguido de un análisis descriptivo y posteriormente bivariado. Las variables significativas resultantes se introdujeron en un modelo multivariado de regresión logística para ver la significancia en forma conjunta. Para el procesamiento final se utilizó el programa estadístico SPSS 16.0

Aspectos éticos: El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Dos de Mayo de Lima, se obtuvo consentimiento informado de todos los casos y los controles previo al enrolamiento y fue financiado por la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú.

3.1.3. Resultados

Se analizaron 870 personas, 265 casos y 605 controles. Del total de pacientes el 40% presentó una edad entre 21 a 30 años, 60% fueron varones, 61% completaron el nivel de educación secundaria, el 50,9% mantenía la condición soltero, y por otro lado el 55% se consideró no pobre, el 27% pobre y el 17% fueron considerados pobres extremos. El 70% fueron captados en consulta externa, los demás por búsqueda activa.

En ambos grupos se *compararon las frecuencias* estudiadas, no habiendo diferencias entre casos y controles estadísticamente significativos entre las proporciones basadas en creencias religiosas, y el considerar la medicina tradicional como coadyuvante al tratamiento terapéutico habitual y facilitadora del cumplimiento del tratamiento antituberculoso. En cuanto a los aspectos relacionados con su salud, un alto porcentaje en los dos grupos, se mostraron convencidos de la efectividad del tratamiento, consideran sentirse mejor después de iniciarlo y conocen los riesgos acerca del abandono. Ambos grupos también consideran adecuado los horarios de atención que se ofertan en los centros sanitarios, refieren tener muy buena relación con el personal de salud y consideran que la información recibida acerca de la enfermedad es buena con un alto grado de satisfacción familiar (apoyo familiar). (Ver frecuencias Tabla 2).

También en los casos a diferencia de los controles, pudimos observar que un alto porcentaje de casos tenía antecedentes previos de abandono; había presentado molestias con la ingesta de medicamentos; y presentan mayor porcentaje de consumo de alcohol, drogas adictivas (Marihuana, Cocaína, Crack) y recreativas (terokal, éxtasis). (Ver frecuencias Tabla 2)

En el análisis multivariado se elaboró un modelo de regresión logística identificándose como factores de riesgo: el tener sexo masculino, el presentar algún tipo de malestar durante el tratamiento (no necesariamente una reacción anafiláctica), el presentar el antecedente de abandono anterior, el presentar el antecedente de consumo de drogas

recreativas y como factores protectores el presentar un excelente nivel de satisfacción con la información recibida, así como el considerar que se cuenta con el tiempo necesario para acceder a la ESNPyCTBC, en los horarios que ofrece, por otro lado se ha observado que el riesgo de abandonar en el paciente con antecedente de abandono anterior es 7,95 (4,76-13,27). Sin embargo; este riesgo se incrementa a 11,24 (4-31,62) si además de presentar el antecedente de abandono anterior, el paciente es pobre.

3. Tabla 1 Abandono TB

Tabla 1.- Distribución de los casos y controles por departamentos.

Departamento	Pacientes que ingresaron a la ESNPYCTBC 2003	Pacientes que abandonaron la ESNPYCTBC 2003	Tasa de incidencia de abandono 2003	T% de la muestra a asignarse año 2004	casos necesarios para el estudio por departamento año 2004	controles necesarios para el estudio por departamento año 2004
Lima	4018	256	5,6	75,29	200	444
Callao	534	29	4,1	8,53	23	50
Loreto	451	20	3,8	5,88	16	35
Ica	287	20	5,6	5,88	16	35
Cusco	282	15	4,6	4,41	12	26
Total	5572	340	5,3	100,00	265	590

- **ESNPYCTBC:** Estrategia Sanitaria Nacional para la Prevención y Control de la Tuberculosis.
- **La tasa de incidencia se expresa en 100 000 habitantes.**
- **%T :** Porcentaje de la muestra a asignarse, se realiza en función a la proporción de pacientes ingresados a la ESNPYCTBC .

4. Tabla 2 Abandono TB

Tabla 2.- Factores Asociados al Abandono de Tratamiento Antituberculoso en Perú. Años 2004-2005.

Variables estudiadas		Casos		Testigos		Total	Bivariado		Multivariado		
		N ^a	%	N ^a	%		OR ^a	IC ^b	OR ^a	IC ^b	
Factores Relacionados a la Biología Humana											
Edad	De 7 a 14 años	1	0,4	8	1,3	855	0,28	(0,04 - 2,29)			
	De 15 a 20 años	38	14,7	119	20,0	855	0,69	(0,46 - 1,03)			
	De 21 a 30 años	113	43,6	231	38,8	855	1,22	(0,91 - 1,64)			
	De 30 a 40 años	52	20,1	112	18,8	855	1,09	(0,75 - 1,57)			
	Mayor de 40 años	55	21,2	126	21,1	855	1,01	(0,7 - 1,44)			
Sexo	Masculino	180	68,4	342	57,0	863	1,64	(1,2 - 2,22) (*)	1,62	1,07	2,44
	Femenino	83	31,6	258	43,0	863	0,61	(0,45 - 0,83) FP			
Sensación de bienestar	Sentir mejoría durante el tratamiento	249	94,7	585	97,0	866	0,55	(0,27 - 1,12)			
	Sentir malestar durante al tratamiento	176	66,9	326	54,2	865	1,71	(1,27 - 2,32) (*)	1,76	1,19	2,62
Factores Relacionados al Medio Ambiente											
Nivel de educación	Educación superior	27	10,2	116	19,2	870	0,48	(0,31 - 0,75) FP	0,61	0,36	1,06
	Educación secundaria	174	65,7	362	59,8	870	1,28	(0,95 - 1,73)			
	Educación primaria	56	21,1	102	16,9	870	1,32	(0,92 - 1,9)			
	Analfabeto	0	0,0	10	1,7	870					
Estado civil	Con relación marital	26	9,8	102	16,9	867	0,53	(0,34 - 0,84) FP	0,75	0,42	1,31
	Soltero	140	52,8	303	50,3	867	1,11	(0,83 - 1,48)			
	Divorciado	5	1,9	4	0,7	867	2,88	(0,77 - 10,79)			
Religión	Su religión le permite tomar el tratamiento	254	97,3	577	97,3	854	1,01	(0,41 - 2,48)			
Creencias	Considerar que la medicina alternativa puede solucionar el problema de la TBC	84	32,4	170	28,6	853	1,20	(0,87 - 1,64)			
Temores	Manifestar algún temor acerca del Tratamiento	131	49,6	233	38,9	863	1,55	(1,16 - 2,07) (*)	0,87	0,58	1,30
Confianza en el Tto	Convencimiento que se va a curar al tomar los medicamentos.	239	90,9	580	96,7	863	0,34	(0,19 - 0,63) FP	0,76	0,29	2,00
	No Pobre.	134	50,6	347	57,5	868	0,75	(0,56 - 1,01)			
Indicadores de Pobreza	1 Necesidad básica Insatisfecha.	76	28,7	162	26,9	868	1,09	(0,79 - 1,51)			
	2 Necesidades básicas insatisfechas a más.	55	20,8	94	15,6	868	1,42	(0,98 - 2,05)			
Escala de satisfacción familiar	Baio nivel de satisfacción familiar.	21	7,9	19	3,1	870	2,65	(1,4 - 5,03) (*)	1,29	0,38	4,32
	Nivel medio de satisfacción familiar.	66	24,9	91	15,0	870	1,87	(1,31 - 2,68) (*)	0,85	0,31	2,32
Escala de Olson y Wilson	Alto nivel de satisfacción familiar.	165	62,3	474	78,3	870	0,46	(0,33 - 0,62) FP	0,57	0,22	1,47
	No satisfacción familiar.	13	4,9	21	3,5	870	1,43	(0,71 - 2,91)			

(*)Factor de riesgo/FP Factor protector / a: odd ratio b: Intervalo de confianza

										77,4%		
										Multivariado		
Variables estudiadas		Casos		Testigos		Total		Bivariado				
		N ^a	%	N ^a	%			OR ^a	IC ^b	OR ^a	IC ^b	
Factores Relacionados a los Servicios de Salud												
Satisfacción con la información recibida-Test ISQ-1	Considerar excesivo la cantidad de medicamentos.	132	50,4	208	34,6	864	1,92 (1,43 - 2,58) (*)	1,76	0,43	7,21		
	Considerar insuficiente la cantidad de medicamentos.	4	1,5	6	1,0	864	1,54 (0,43 - 5,5)					
	Considerar adecuada la cantidad de medicamentos.	126	48,1	387	64,3	864	0,51 (0,38 - 0,69) FP	1,24	0,30	5,05		
	Conocimiento acerca del riesgo que produce el abandono del tratamiento	233	88,3	551	91,5	866	0,70 (0,43 - 1,12)					
	Manifiestar una buena relación con el personal.	242	94,2	573	98,3	840	0,28 (0,12 - 0,64) FP	0,59	0,21	1,71		
	Manifiestar una mala relación con el personal.	15	5,8	10	1,7	840	3,55 (1,57 - 8,02) (*)					
	Considerar que el personal esta capacitado a medias.	97	36,7	128	21,3	864	2,14 (1,56 - 2,94) FP	0,21	0,01	3,83		
	Considerar que el personal no estaba capacitado.	12	4,5	13	2,2	864	2,15 (0,97 - 4,78) (*)	0,39	0,02	8,82		
	Considerar que el personal esta completamente capacitado.	153	58,0	458	76,3	864	0,43 (0,31 - 0,58) FP	0,13	0,01	2,40		
	Falta de visita domiciliaria con la intención que regrese a los 3 días de ausencia	165	63,0	417	72,5	837	0,64 (0,47 - 0,88) FP	0,91	0,60	1,40		
	Captado por consultorio externo	179	70,5	441	73,3	856	0,87 (0,63 - 1,21)					
	Captado por búsqueda de Sintomáticos Respiratorios	38	15,0	99	16,4	855	0,90 (0,6 - 1,35)					
	Abandono anterior.	95	35,8	41	6,9	856	7,50 (5 - 11,24) (*)	7,95	4,76	13,27		
	Muy insatisfecho con la información recibida	3	1,1	2	0,3	870	3,45 (0,57 - 20,78)					
	Insatisfactorio.	15	5,7	21	3,5	870	1,67 (0,85 - 3,29)					
	Aceptable.	78	29,4	98	16,2	870	2,16 (1,53 - 3,04) (*)	1,17	0,46	3,01		
	Bueno.	163	61,5	436	72,1	870	0,62 (0,46 - 0,84) FP	0,81	0,33	1,98		
	Excelente.	6	2,3	48	7,9	870	0,27 (0,11 - 0,64) FP	0,25	0,07	0,94		
Factores Relacionados a los Estilos de Vida												
Hábitos nocivos	¿Consume Alcohol?	96	36,2	121	20,2	865	2,25 (1,63 - 3,1) (*)	1,17	0,66	2,06		
	Drogas recreacionales	20	7,5	11	1,8	870	4,41 (2,08 - 9,34) (*)	3,74	1,25	11,14		
	Drogas adictivas	22	8,3	15	2,5	870	3,56 (1,82 - 6,98) (*)	0,70	0,26	1,90		
	Posibilidad de acceder a la ESNPCTBC en los horarios indicados	212	80,0	527	88,1	863	0,54 (0,36 - 0,8) FP	0,52	0,31	0,87		
Escala para evaluar consumo de alcohol-Test de Cage	No consume Alcohol	181	68,3	501	83,1	868	0,44 (0,31 - 0,61) FP	1,02	0,48	2,16		
	Bajo Riesgo de alcoholismo.(Bebedor social)	51	19,2	58	9,6	868	2,24 (1,49 - 3,37) (*)	1,28	0,61	2,68		
	Alto riesgo de Alcoholismo.(Consumo perjudicial)	33	12,5	44	7,3	868	1,81 (1,12 - 2,91) (*)					
	1 Necesidad básica Insatisfecha y Abandono Anterior	28	10,57	6	1,02	856	11,52 (4,71 - 28,18) (*)	11,24	4,00	31,62		

(*) Factor de riesgo / FP Factor protector / a: odd ratio/b: intervalo de confianza

(*)Factor de riesgo/FP Factor protector / a: odd ratio b: Intervalo de confianza

3.1.4. Discusión

Para una adecuada adherencia al tratamiento antituberculoso, es importante que interactúen una diversidad de factores.^{23,24}

Dentro de los *factores de riesgo asociados a la biología humana* en el análisis del modelo multivariado se identificó al sexo masculino como un factor de riesgo para el abandono. Posiblemente porque en países pobres, son los hombres los que tienen mayor actividad laboral y social que las mujeres^{25,26,27,28} lo que los lleva a un nivel mayor de exposición. Así mismo se evaluó el malestar físico del paciente, durante el tratamiento; al respecto existe bibliografía que reconoce un mayor porcentaje de pacientes con reacciones secundarias entre los pacientes abandonadores.²⁹ No se identificó asociación entre los grupos de edades y el riesgo de abandonar el tratamiento, Sin embargo, Galván y Santiuste encontraron que pacientes en edades extremas mayores de 54 años y menores de 15 años presentaban una mayor tendencia al abandono.³⁰

En el análisis de los factores relacionados al medio ambiente:

En ninguna de las variables relacionadas con al medio ambiente se verificó asociación estadística. Sin embargo; se debe mencionar que en la bibliografía existen variables relacionadas al medio ambiente que han sido asociadas con el riesgo de abandono, tales como el presentar un menor grado de educación,³¹ la desconfianza en el tratamiento^{32,33,34} También se ha reportado que los pacientes con poca creencia en la curación por el tratamiento, tienen menores tasas de curación comparadas con quienes creen en la curación³⁵. Además la ausencia de un buen ambiente familiar no contribuye a garantizar la continuidad del tratamiento^{36,15,16} a pesar de la evidencia existente, nuestro estudio no corroboró asociación estadística entre los factores ambientales y el abandono de tratamiento.

En el análisis de los factores dependientes de los servicios de salud:

Se identificó como factor de riesgo importante el haber presentado episodios previos de abandono de tratamiento, al respecto, se asocia el antecedente de tuberculosis previa a altas tasas de abandono³⁷ pero no muchos estudios mencionan el antecedente de abandono previo, Así mismo se conoce que

las personas que han abandonado cualquier otro tratamiento y aquellas que han presentado dificultades de asumir conductas de autocuidado son consideradas de alto riesgo para abandono.³⁸

Se observó que el paciente que presentó un nivel de satisfacción excelente con la información recibida presentaba un factor protector contra el abandono, lo que nos da una idea de la importancia de brindar una información adecuada, así se ha reportado que los pacientes que abandonan el tratamiento tienen poca información acerca de la tuberculosis como enfermedad³⁹. Por otro lado, otros estudios muestran que los pacientes que completan su tratamiento, fueron adecuadamente informados acerca de la necesidad de continuar el tratamiento.^{40,41,42}

Existen variables dependientes de los servicios de salud que en el modelo multivariado no presentaron asociación; sin embargo, alguna bibliografía los menciona como asociados al riesgo de abandono de tratamiento, así podemos citar: el excesivo número de medicamentos⁴³ tener un concepto negativo de atención.⁴⁴. Algunos estudios consideran que la relación asertiva entre el paciente y el proveedor de salud promueven la adherencia al tratamiento, esto incluye una buena relación médico paciente,^{45 32 3,4,46,47}

En los factores relacionados a ***los estilos de vida:*** Se observó que los pacientes que consideraban el horario adecuado, presentaban un factor protector para el abandono, al respecto se menciona que la flexibilidad en el horario y el confort en el lugar de atención han demostrado una mejor adherencia al tratamiento,⁴⁸ además el riesgo de abandono es tres veces mayor entre aquellos con alguna dificultad para acceder a los servicios de salud.³³

En el análisis del consumo de drogas solo se demostró asociación entre las drogas recreativas y el riesgo de abandono. A este respecto en Nicaragua se identificó que el riesgo de abandono en consumidores de droga en general era 5 veces mayor,³³ se ha demostrado también un incremento en la frecuencia de cocainómanos entre los pacientes que abandonan en New York (29%)⁴⁹

A pesar que no se demostró asociación en el modelo multivariado existen variables, como el consumo de alcohol que han sido relacionadas con el riesgo de abandono^{24, 50,51,52,53,54}.

Los resultados de este estudio deben interpretarse considerando algunas limitaciones. Primero,

recordar y reportar información del pasado en forma completa es difícil y los encuestadores estuvieron al tanto de la condición del caso. Segundo, se debe mencionar la dificultad económica y logística de plantear un estudio que comprenda todos los departamentos del país, sin embargo consideramos que es la mayor aproximación en cuanto a abandono de tratamiento que se ha realizado en Perú, pues se han considerado cinco departamentos que concentran el 80% de casos de abandono.

4. HOSPITALIZACIONES POR TUBERCULOSIS

Revista: *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.*

Autores: *Dante R. Culqui, Elena Rodríguez-Valín , M. Victoria Martínez de Aragón*

Fecha de publicación: *Enero 2015. Vol. 33. Núm. 01*

4.1. Epidemiología de las hospitalizaciones por tuberculosis en España: Análisis del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) 1999-2009.

4.1.1. Introducción:

La tuberculosis (TB) es un problema de salud pública a nivel mundial. En España, las tasas de TB fueron muy elevadas en los años 80, asociadas a la epidemia de VIH-SIDA⁵⁵. La incidencia de la TB notificada en España ha disminuido de forma destacada (para la TB respiratoria se pasó de 23 casos por 100.000 habitantes en 1996 a 13,5 casos por 100.000 habitantes en 2009⁵⁶), considerándose actualmente un país de baja incidencia según el criterio establecido por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), al presentar tasas inferiores a 20 casos por 100.000 habitantes⁵⁷. La TB respiratoria es de declaración obligatoria en España desde inicios del siglo XX. Desde 1995 es de declaración individualizada⁵⁸, y desde 2003 se incluyeron todas las localizaciones de la enfermedad en la declaración nacional^{59,60}. Una fuente importante de información sobre la TB en España es el denominado Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), los cuales recogen datos de las hospitalizaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS). Esta es una base de datos clínico-administrativa, que desde su aprobación en 1987 por el Consejo Interterritorial del SNS, se ha ido implantando en todas las Comunidades Autónomas (CCAA) de forma progresiva, y se estima que recoge más del 90% de las altas hospitalarias. Contiene variables del paciente (sexo, edad, lugar de residencia), fechas de ingreso y de alta, motivo de ingreso y enfermedades coexistentes. Estas últimas variables se codifican según los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC). La información del CMBD es una fuente complementaria a la vigilancia, útil en el nivel autonómico, para captar casos no detectados por el sistema de declaración, si bien existen escasos estudios de ámbito nacional analizando el CMBD, estos han estado más orientados al aspecto económico.^{7,8,61,62,63} Por estas razones consideramos de interés realizar un análisis epidemiológico de los datos del CMBD en el ámbito estatal.

4.1.2. Material y Métodos:

Estudio observacional descriptivo de las hospitalizaciones por TB en España para el periodo 1999-2009, y análisis de tendencia de las tasas de hospitalización por grupos de edad para el mismo periodo.

Los ingresos hospitalarios por TB se obtuvieron del registro de altas hospitalarias del CMBD. Se seleccionaron las altas con diagnóstico principal de los códigos comprendidos entre los valores 010-018 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC), agrupándolas en dos grandes grupos: TB pulmonar (TBP) (códigos 010-011) y TB extra pulmonar (TBEP) (códigos 012-018). Sólo se consideró el diagnóstico principal para aproximarnos lo máximo posible a la incidencia de hospitalizaciones por TB como causa principal de ingreso.

Como denominador para el cálculo de las tasas de hospitalización se utilizaron las estimaciones de la población actual del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Las variables analizadas fueron: sexo, edad, tipo de TB, motivo de alta y días de estancia hospitalaria.

Se calcularon las tasas de hospitalización por año, sexo y grupo de edad, a lo largo del periodo de estudio, así como las tasas brutas de hospitalización para todas las formas de TB por CCAA al principio y al final del periodo. Se realizó un análisis de tendencia de las tasas por regresión lineal. Se utilizó el software SPSS 18.0 para el análisis, el programa Excel para elaboración de tablas o figuras y el programa gvSIG para la elaboración de mapas.

4.1.3. Resultados:

Se incluyeron en el estudio 65.609 hospitalizaciones por TB del CMBD para todo el periodo. Del total, 43.629 (66,55%) tenían como primer diagnóstico TBP y 21.980 (33,50%) TBEP. Por sexo, 43.620 (66,48%) correspondían a hombres y 21.974 (33,49%) a mujeres. El 52% de los casos hospitalizados tenían entre 15-44 años (33.860). Los grupos de edad de 45-64 años y de mayores de 65 representaban cada uno el 20% del total (13.191 y 13.101 hospitalizaciones respectivamente), y el de menores de 15 años el 8% de las hospitalizaciones (5.408 casos).

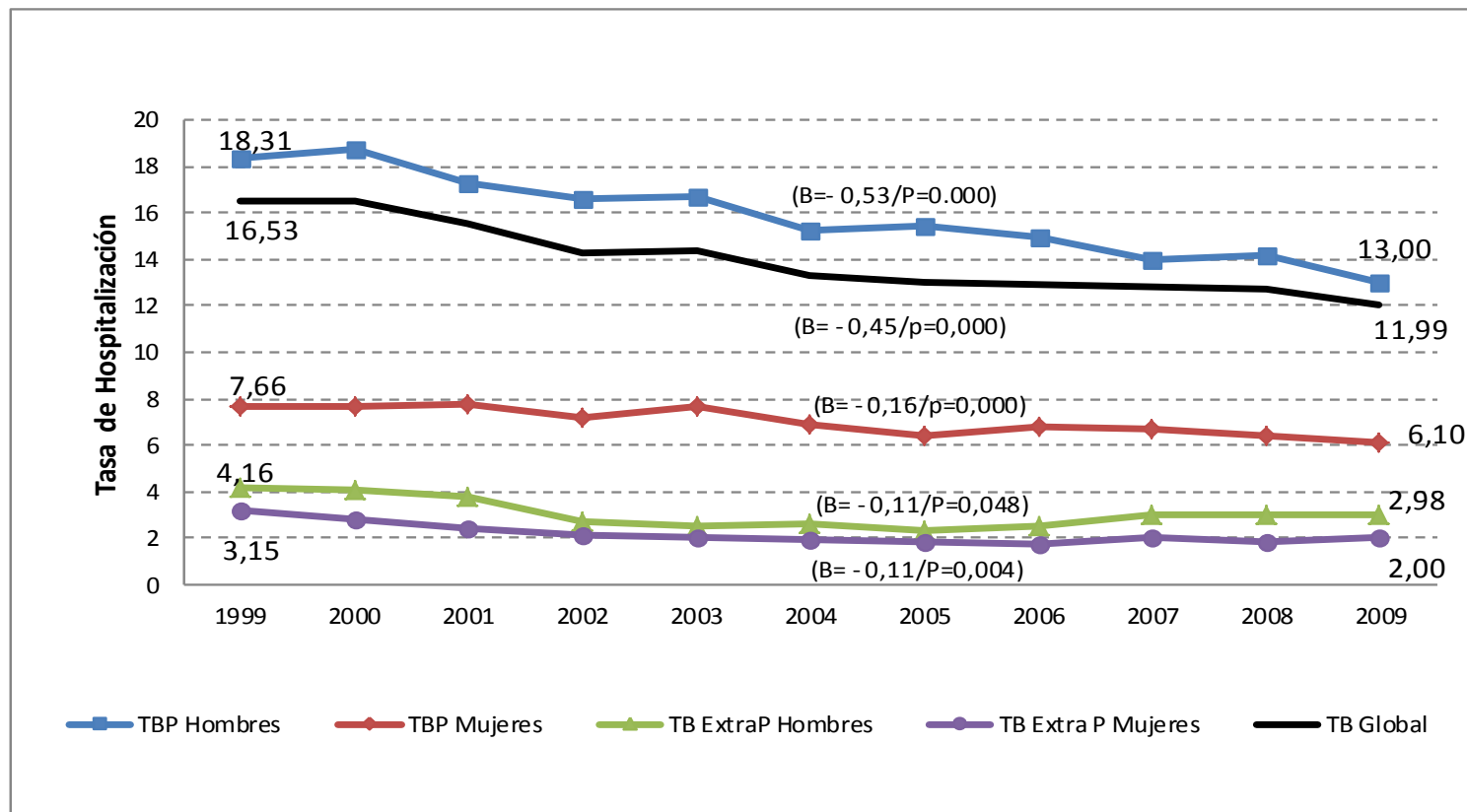
La tasa global de TB para todo el periodo fue de 13,93 hospitalizaciones (Hosp.) por 100.000 habitantes (Hab.), siendo de 18,83 en hombres y 9,18 en mujeres.

Tasas de hospitalización por sexo y tipo de TB:

La tasa bruta de hospitalización de TBP para España en el total del periodo fue de 11,32 Hosp. por 100.000 Hab. Se observó un descenso en las tasas específicas de TBP en ambos sexos, pasando de 18,3 Hosp. por 100.000 Hab. en 1999 en hombres a 13 en 2009, y de 7,6 a 6,1 en mujeres (Figura 1). La tasa bruta de hospitalización por TBEP para España en el periodo de estudio fue de 2,60 Hosp. por 100.000 Hab. También se observó un descenso en las tasas específicas por sexo, si bien menos acusado. Así en hombres las tasas descendieron de 4,1 a 2,9 y en mujeres de 3,1 a 2 Hosp. por 100.000 Hab. (Figura 1).

5. Figura 1 Hospitalizaciones TB

Figura 1: Tasa de hospitalización por tuberculosis pulmonar y extra pulmonar por sexo. España 1999 a 2009



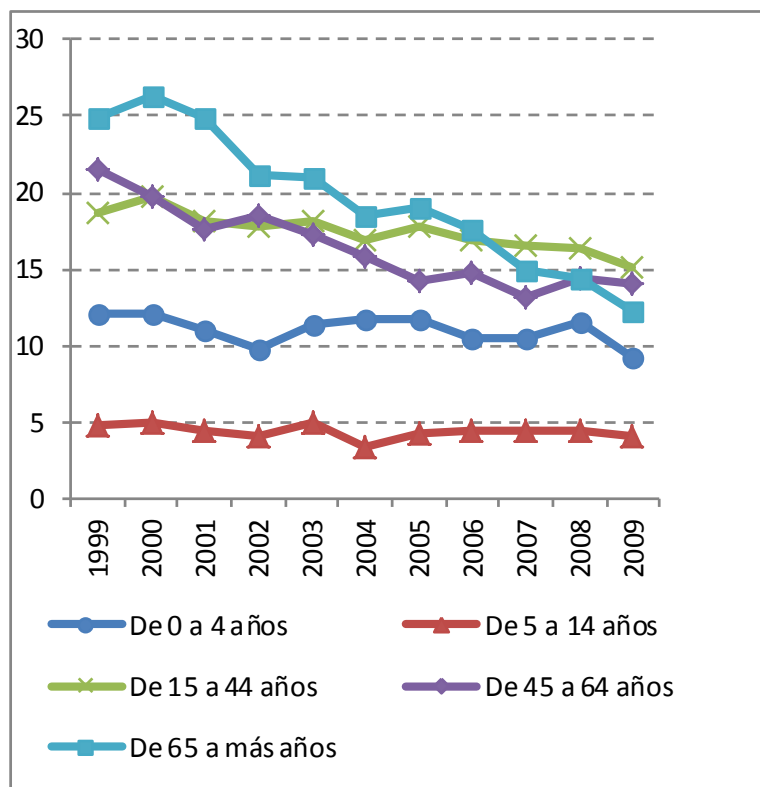
Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos CMBD/Elaboración Centro Nacional de Epidemiología
(TBP: Tuberculosis pulmonar/ TB extraP: Tuberculosis extrapulmonar)

Tasas de hospitalización por TBP y TBEP por sexo y grupos de edad:

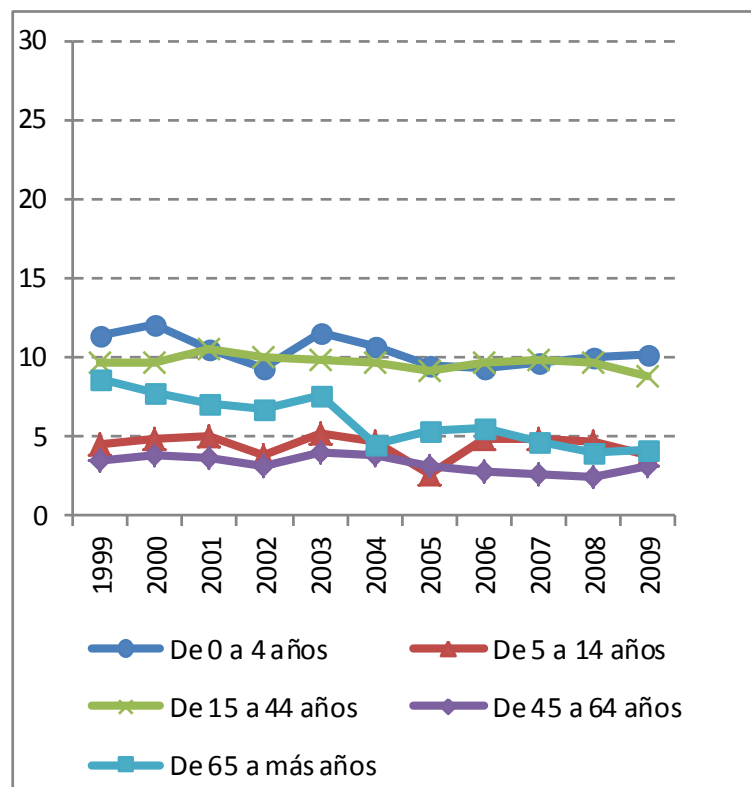
En las hospitalizaciones por TBP en hombres, se observó un descenso progresivo de las tasas específicas por edad en todos los grupos: Mayores de 65 ($\beta = -1,35/p=0,00$), de 45 a 64 años ($\beta = -0,75/p=0,00$), de 15 a 44 años ($\beta = -0,35/p=0,00$), y menos acusada en los grupos de edad infantil: De 0 a 4 años ($\beta = -0,14/p=0,10$), y de 5 a 14 años ($\beta = -0,05/p=0,22$). En 2009 las tasas de hospitalización más elevadas fueron en el grupo de 15 a 44 años, con 15 Hosp. por 100.000 Hab (Figura 2a).

6. Figura 2A y 2B Hospitalizaciones TB

2a.- TBP hombres



2b.- TBP mujeres



Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos CMBD/Elaboración Centro Nacional de Epidemiología

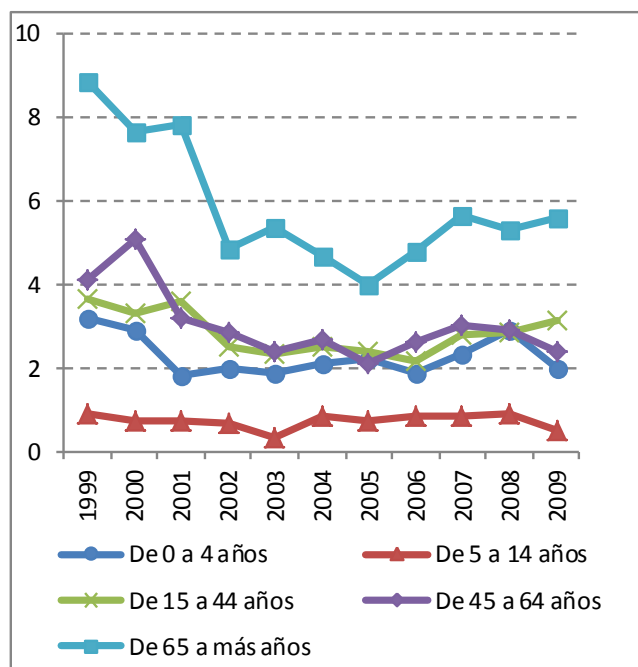
En la hospitalización por TBP en mujeres, el mayor descenso se observa en el grupo de mayores de 65 ($\beta = -0,45/p=0,00$), mientras que la tendencia al descenso en el resto de grupos es menos acusada: De 0 a 4 años ($\beta = -0,17/p=0,05$), de 45 a 64 años ($\beta = -0,11/p=0,02$), de 15 a 44 años ($\beta = -0,07/p=0,11$), y de 5 a 14 años ($\beta = -0,04/p=0,57$) (Figura 2b). Los grupos de menores de 5 años y el de 15-44 años fueron los que presentaron las tasas más elevadas en 2009 (10 y 9 Hosp. por 100.000 Hab respectivamente).

En la hospitalización por TBEP en hombres, los grupos de mayores de 65 ($\beta = -0,31/p=0,03$) y de 45 a 64 años ($\beta = -0,17/p=0,03$) presentan una tendencia de descenso estadísticamente significativa, mientras que los grupos de 15 a 44 años ($\beta = -0,07/p=0,18$), de 0 a 4 años ($\beta = -0,04/p=0,42$), y de 5 a 14 años ($\beta = -0,005/p=0,8$), muestran tendencia al descenso no significativa. En todos los grupos excepto en el de 5 a 14 años se observa un aumento de las tasas a partir del año 2005, para luego volver a descender en todos excepto en el de mayores de 65 y en el de 15 a 44 años. En 2009 el grupo con tasas más altas en hombres fue el de mayores de 65 (5,57 Hosp. por 100.000 Hab.). (Figura 3a).

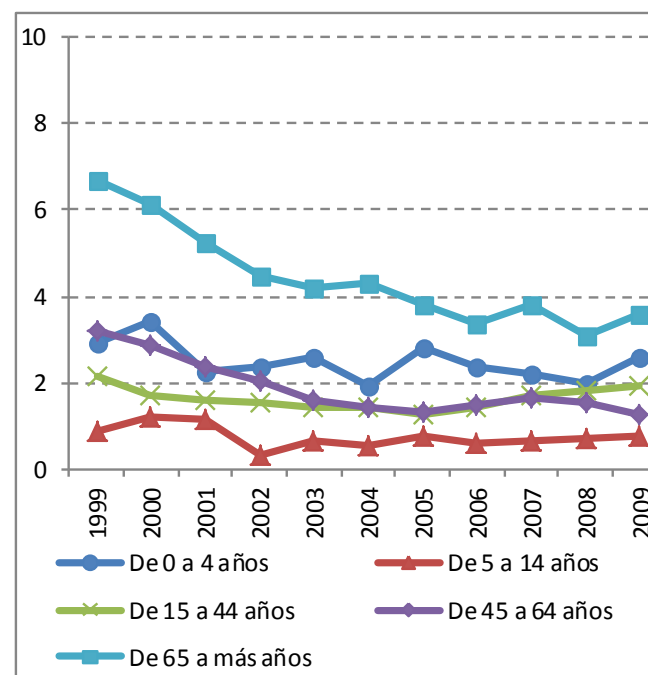
En la hospitalización por TBEP en mujeres se observa una tendencia de descenso significativa en los grupos mayores de 65 años ($\beta = -0,31/p=0,00$), y de 45 a 64 años ($\beta = -0,17/p=0,00$). El resto de grupos no muestran una tendencia significativa al descenso: De 0 a 4 años ($\beta = -0,07/p=0,11$), de 5 a 14 años ($\beta = -0,03/p=0,20$), y de 15 a 44 años ($\beta = -0,008/p=0,77$). En 2009 las tasas más elevadas, al igual que en hombres, se encuentran en las mayores de 65 años (3,6 Hosp. por 100.000 Hab.). (Figura 3b).

Figura 3: Tasa de hospitalización por tuberculosis extra pulmonar según grupos de edad y sexo España 1999 a 2009.

3a.- TBEP hombres



3b.- TBEP mujeres



Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos CMBD/Elaboración Centro Nacional de Epidemiología

Las tasas de hospitalización totales de meningitis tuberculosa en menores de 5 años, se han mantenido prácticamente estables en el periodo de estudio, pasando de 0,71 Hosp. por 100.000 Hab en 1999 a 0,74 en 2009. En 2009 la tasa fue de 0,56 en hombres y 0,93 en mujeres.

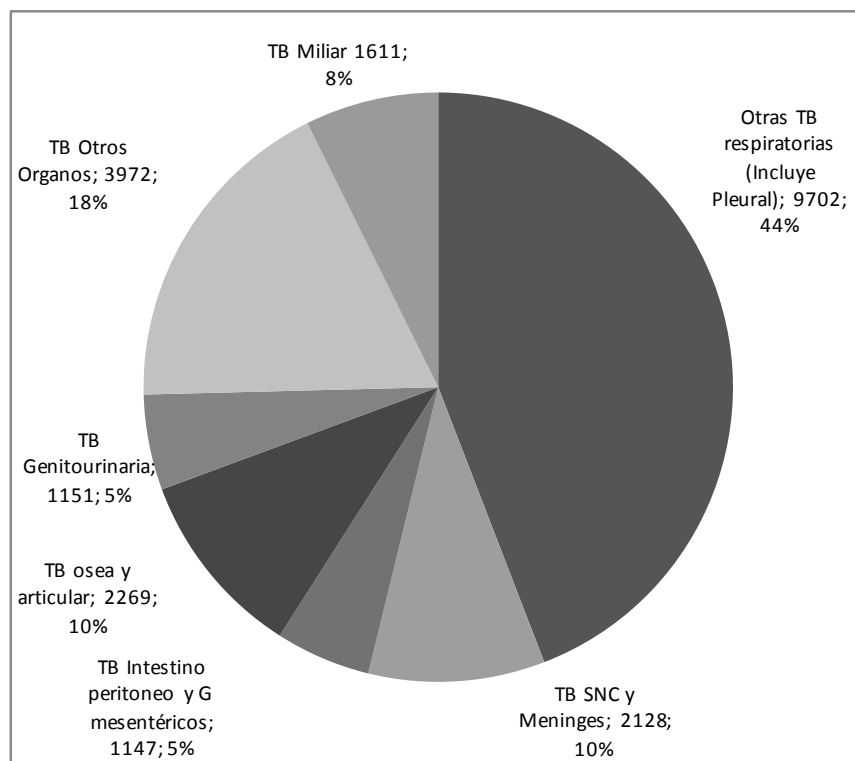
Tipos de TBEP:

De las 21.980 hospitalizaciones entre 1999-2009 cuyo diagnóstico principal era TBEP, se observa que el mayor porcentaje corresponde a: Otras TB respiratorias (CIE-9: 012), seguido de TB de otros órganos (CIE-9: 017), y la TB ósea y articular (CIE-9: 015) (Figura 4).

Se observó una disminución significativa en el porcentaje de hospitalizaciones por TB del Sistema Nervioso Central y meninges ($p=0,041$), TB Genitourinaria ($p=0,00$) y TB en otros órganos ($p=0,002$).

8. Figura 4 Hospitalizaciones TB.

Figura 4: Distribución de casos hospitalizados según categorías de tuberculosis extrapulmonar. España 1999-2009.



Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos CMBD/Elaboración Centro Nacional de Epidemiología

*SNC: Sistema Nervioso Central

Estancia media Hospitalaria:

La estancia media para el total del periodo fue de 14 ± 12 días.

Las formas de TB que presentaron una estancia hospitalaria de mayor duración fueron la TB del Sistema Nervioso Central y meníngea, la TB miliar y la TB ósea, con 22 días aproximadamente cada una. Se observó una disminución en el tiempo de hospitalización en todas las localizaciones a excepción de la TB miliar y de otros órganos (Tabla 1).

Se observó que, a partir de los 5 años, a medida que aumenta la edad el promedio de días de hospitalización se incrementa, siendo el grupo de mayores de 65 años el que presenta una estancia más prolongada. En todos los grupos de edad se ha observado un descenso en la media de días de hospitalización a excepción del grupo de mayores de 65 (Tabla 1).

9. Tabla 1 Hospitalizaciones TB

Tabla 1: Estancia media hospitalaria por localización de la tuberculosis y por grupos de edad. España 1999-2009.

Características		1999-2009	1999	2009
		Media/Desv. Tip.	Media/Desv. Tip.	Media/Desv. Tip.
Tipos de Tuberculosis	TB Pulmonar	14,03(11,75)	14,69(12,15)	13,40(11,68)
	TB Extrapulmonar	18,01(14,64)	12,93(9,23)	12,5(9,91)
	Otras TB respiratorias	12,46(9,55)	12,93(9,24)	12,5(9,91)
	TB SNC y Meninges(*)	22,51(15,72)	23,57(15,7)	19,98(15,47)
	TB Intestino, perit. y G. mesent. (*)	19,32 (13,80)	18,46(12,42)	15,68(10,63)
	TB ósea y articular	21,75(16,03)	22,07(16,58)	20,82(16,07)
	TB Genitourinaria	12,23(11,93)	11,42(9,88)	8,88(10,28)
	TB Otros Organos	13,42(11,79)	13,65(11,95)	14(10,27)
	TB Miliar	22,22(15,30)	21,78(14,29)	22,39(13,28)
Todos los tipos de tuberculosis		14,53(12,17)	15,17(12,42)	14,19(12,39)
Grupos de Edad	De 0 a 4 años	8,63(8,93)	9,90(10,73)	8,50(9,00)
	De 5 a 14 años	7,35(7,25)	7,7(7,48)	7,09(8,74)
	De 15 a 44 años	13,29(10,89)	13,47(11,02)	13,24(11,12)
	De 45 a 64 años	16,24(13,14)	16,99(13,11)	15,32(13,21)
	de 65 a más	18,79(13,85)	19,14(13,8)	19,29(14,57)

Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos CMBD/Elaboración Centro Nacional de Epidemiología

(*) TB: Tuberculosis/SNC: Sistema Nervioso Central/Perit y G. mesent:Peritoneo y Ganglios mesentéricos

Tipo de alta hospitalaria:

Se analizaron 54.040 altas hospitalarias (82,37% del total). El principal motivo de alta en el periodo de estudio para todos los grupos de edad es el traslado a domicilio, seguido por el traslado a otro hospital. El porcentaje de éxitos se incrementa conforme aumenta la edad (Tabla 2).

Tabla 2: Motivos de alta hospitalaria por tuberculosis, por grupos de edad. España 1999-2009.

Grupos de Edad	Tipo de alta												Total	
	Domicilio		Traslado a Hospital		Alta voluntaria		Exitus		Traslado a centro sociosanitario		Desconocido			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
De 0 a 4 años	2430	97,28	46	1,84	11	0,44	1	0,04	2	0,08	8	0,32	2498	4,62
De 5 a 14 años	1914	98,10	22	1,13	4	0,21	3	0,15	1	0,05	7	0,36	1951	3,61
De 15 a 44 años	25833	93,07	785	2,83	618	2,23	267	0,96	101	0,36	152	0,55	27756	51,36
De 45 a 64 años	9869	89,79	508	4,62	146	1,33	361	3,28	46	0,42	61	0,55	10991	20,34
De 65 a más	9156	84,43	531	4,90	59	0,54	988	9,11	53	0,49	57	0,53	10844	20,07
Total	49202	91,05	1892	3,50	838	1,55	1620	3,00	203	0,38	285	0,53	54040	100,00

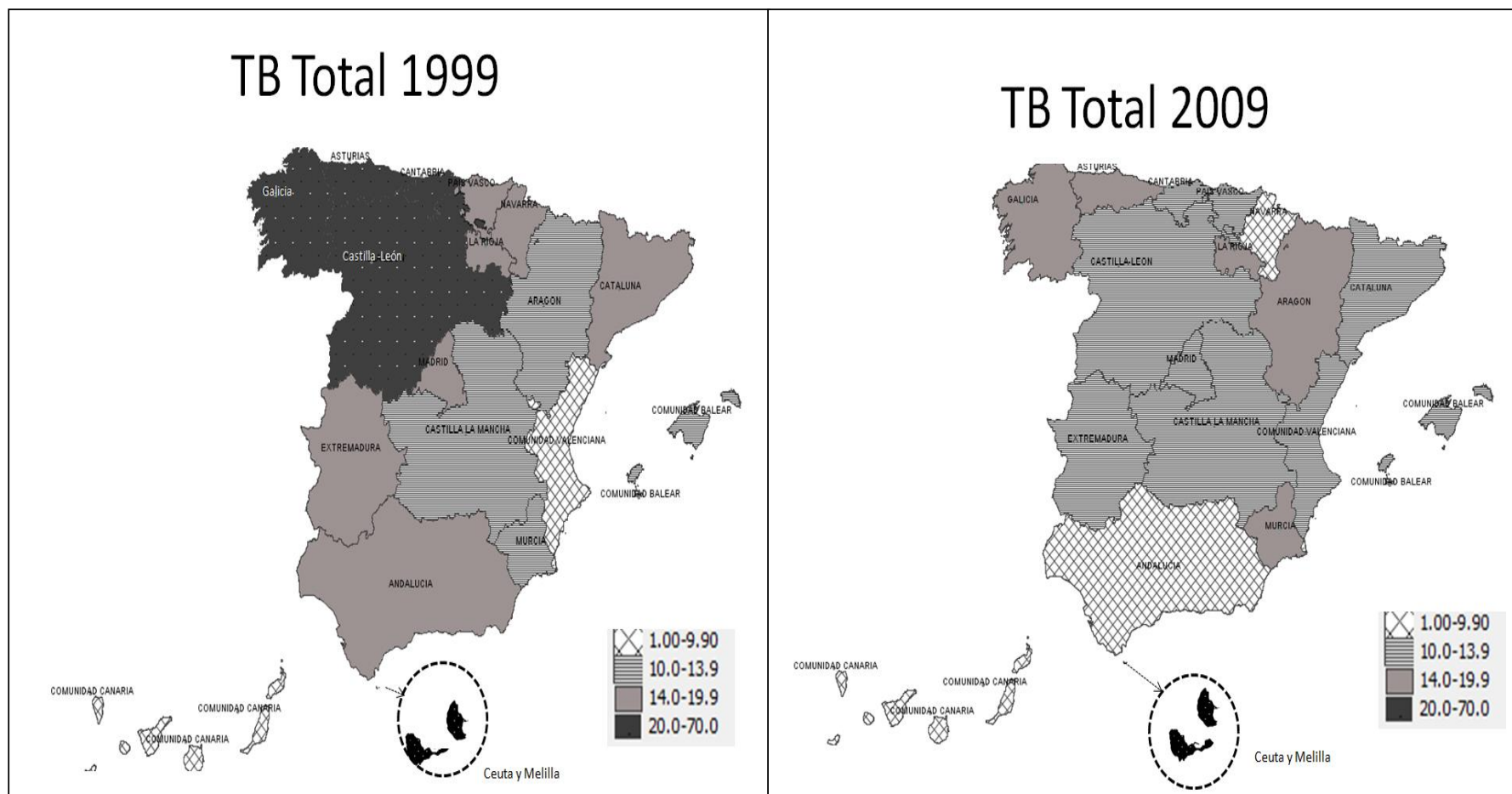
Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos CMBD/Elaboración Centro Nacional de Epidemiología

Tasa de hospitalización por TB por Comunidades Autónomas

Se observó una disminución en las tasas de hospitalización por todas las formas de TB en todas las CCAA, excepto en tres en las que se produjo un aumento (Aragón, Murcia y La Rioja) y dos en las que se han mantenido prácticamente estables (Balears y Valencia). En 1999, las tasas de hospitalización más elevadas se encontraron en las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla, así como las CCAA de Galicia y Cantabria. En el año 2009, Ceuta y Melilla continúan presentando las tasas de hospitalización más elevadas, si bien mucho más reducidas que en 1999, seguidas por las CCAA de Aragón y la Rioja (Figura 5).

11. Figura 5 Hospitalizaciones TB

Figura 5.- Tasas de hospitalización por Tuberculosis total por Comunidades Autónomas. España, 1999 y 2009



Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos CMBD/Elaboración Centro Nacional de Epidemiología.

4.1.4. Discusión:

Las tasas de hospitalización por TB han disminuido en España de forma significativa en el periodo 1999-2009, de forma más acusada en la TBP, tendencia que coincide con los datos procedentes del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), que muestran un descenso de las tasas de declaración de 22 a 13 casos por 100.000 habitantes para el mismo periodo ^{56,64}.

Las tasas de hospitalización son superiores en hombres que en mujeres, especialmente en la TBP. Existen estudios que mencionan que la distribución de TBP en varones es hasta dos veces más frecuente que en las mujeres, lo que se ha verificado también en la hospitalización por TBP. ^{65,66,67}

Por grupos de edad y sexo, las tasas de hospitalización más elevadas para la TBP coinciden con aquellos grupos de edad con mayor incidencia (en hombres el grupo de 15 a 44 años y en mujeres este grupo junto con el de menores de 5 años, muy influenciados por la inmigración) ^{68,69}

Respecto a la TBEP, las tasas de hospitalización más elevadas en ambos sexos corresponden a los mayores de 65, lo cual resulta esperable dada la mayor probabilidad de complicaciones que se pueden presentar en este grupo de edad y que requieran hospitalización ⁷⁰.

El aumento en las tasas de hospitalización de TBEP observado en hombres a partir de 2005 coincide con los datos procedentes de la vigilancia epidemiológica, y podría atribuirse a una mejora de la declaración en el sistema de vigilancia, ya que hasta 2004 no estaba establecida la recogida de información a nivel nacional de todas las formas de TB ⁵⁸⁻⁵⁹. Sin embargo también podría deberse a un aumento de las hospitalizaciones en la población inmigrante ⁷¹; y en esta población está descrita una mayor presencia de formas extrapulmonares ⁷². Por otro lado, el aumento de las tasas de hospitalización por TBEP en los grupos de mayor edad podría deberse al incremento de la esperanza de vida en España ⁷³. Las tasas de hospitalización en la edad pediátrica, son más elevadas en los menores de 5 años que en los de 5 a 14 años. Este grupo es más vulnerable por su corta edad y la mayor probabilidad de presentar formas meníngeas ⁷⁴. Además, en los grupos de edad pediátrica el descenso de las tasas no es tan acusado, manteniéndose prácticamente estables, específicamente en la tasa de meningitis tuberculosa. Esta tendencia se observa también en los datos

procedentes de la vigilancia epidemiológica en España y en los países de la UE, y puede atribuirse a la presencia de brotes, o el aumento en los niños contactos de adultos bacilíferos relacionados con la inmigración^{61,75,76} entre otras razones.

Entre los tipos de TBEP, ocupan el primer lugar otras localizaciones respiratorias, que incluyen la forma pleural. Algunos autores señalan que esta forma predomina como la más frecuente forma de TBEP en países con intermedia o alta incidencia de TB^{61,77}.

La estancia media refleja en gran medida la existencia de complicaciones asociadas a la TB, tanto por la edad, con estancias más prolongadas en los mayores, así como por la localización de la enfermedad, siendo superior en las formas que afectan al Sistema Nervioso Central, meníngeas y miliares. La media de días de estancia es similar a la descrita en otros estudios,^{8,61} y se aproxima a las recomendaciones nacionales de ingreso hospitalario para pacientes bacilíferos⁷⁸. Los tipos de alta hospitalaria también son similares a los de otros estudios,⁶⁴ y nos muestran que en los mayores de 65 años hay un mayor porcentaje de traslados a otros hospitales y de defunciones; no podemos afirmar que la causa de la muerte en este grupo de edad sea debida a la TB, sino más bien a la existencia de complicaciones y otras patologías asociadas a los grupos de mayor edad⁷⁹, esto también podría explicar el relativamente elevado porcentaje de traslados a centros especializados.

Las tasas más elevadas de hospitalización por TB total se encuentran en las CCAA con mayor incidencia de TB.⁶⁴ Sin embargo la hospitalización no sólo depende de la incidencia de la enfermedad, sino también de la estructura del sistema sanitario y de las pautas de atención hospitalaria propias de cada autonomía; estos factores, junto con el aumento de la población inmigrante⁷¹, podrían explicar el aumento o estabilización en las tasas de hospitalización en algunas CCAA.

En el período de estudio se recogieron por el Sistema EDO 78.161 casos de TB respiratoria, frente a 53.331 hospitalizaciones por TB respiratoria recogidas por el CMBD. Si asumiéramos que la mayoría de los ingresos que recoge el CMBD fueran declarados al Sistema EDO, podríamos estimar que entre los años 1999-2009, el 68% de los casos declarados de TB respiratoria en España

fueron hospitalizados. Este dato hay que interpretarlo con cautela, puesto que una de las limitaciones del CMBD es que recoge episodios de altas hospitalarias, no pacientes, por lo que no se puede excluir los reingresos a pesar de la eliminación de duplicados, lo que sobre-estimaría los datos de hospitalización. Por otro lado no se conoce con certeza el grado de infra declaración en el nivel nacional del sistema EDO, para ese periodo. Algunos estudios específicos realizados de aproximación a la incidencia real de TB muestran que esta es muy superior si se combinan varias fuentes.⁸⁰ Es difícil estimar el número real de casos de TB en el nivel nacional, y por tanto el porcentaje de hospitalizaciones, a partir de estos datos; para ello serían necesarios estudios más específicos y complejos comparando varias fuentes de información, lo que no es objetivo de nuestro estudio. No obstante, aunque este porcentaje es sólo una aproximación, nuestros resultados son similares a los de varios trabajos españoles ^{8,63,67}, Otros estudios señalan una disminución de un 66% de las altas hospitalarias debidas a TB en el periodo 1996-2007, paralelamente a un descenso de la incidencia ⁶² Hay que tener en cuenta el contexto epidemiológico y temporal en el que se realizaron estos estudios, así como los diferentes grados de representatividad. Aunque no disponemos de datos más recientes, si se mantiene esta tendencia, es de esperar que el número de hospitalizaciones debidas a TB sigan disminuyendo.

En Reino Unido, se observó que un 48% de los casos de TB estaban hospitalizados, si bien sólo se dispone de esta información en el 57% de los casos.⁸¹ La práctica de hospitalización, no siempre necesaria, representa un uso ineficiente de recursos, y es probable que hasta un 20% de los ingresos por TB se consideren inapropiados⁶². También se ha estimado el gasto total de hospitalizaciones por TB, en 40 millones de € en 2006 (el 0,07% del gasto sanitario público total), observándose una lenta disminución del gasto desde 1999⁶³. La hospitalización supone un incremento del riesgo de transmisión nosocomial de la TB ^{82,83}, y podría ser sustituida por el aislamiento en domicilio⁷⁸ y la admisión en hospital de solamente aquellos pacientes en los que esté clínicamente indicado⁸⁴.

5. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Revista: *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.*

Autores: *Dante R. Culqui, Elena Rodríguez-Valín, Juan De Mata Donado Campos*

Fecha de publicación: *En proceso de publicación. Aceptado 3 de junio 2016.*

5.1. Tuberculosis Extra pulmonar en España. Análisis del periodo 2007-2012 Estudio Nacional

5.1.1. Introducción

La tuberculosis permanece como un problema global de salud pública⁸⁵ se ha estimado que en el año 2012 aproximadamente 8.6 millones de personas desarrollaron TB y 1.3 millones murieron por la enfermedad (incluyendo 320 000 muertos entre personas HIV-positivas) existían 9,2 millones de nuevos casos y 2 millones de muertes atribuidas a la tuberculosis⁸⁶

Aunque el órgano más frecuentemente afectado es el pulmón, todos los órganos pueden ser afectados por el bacilo ^{87,88}

Las estrategias de lucha frente a la tuberculosis van dirigidas fundamentalmente al control de la tuberculosis pulmonar (TBP), que es la forma transmisible de la enfermedad. No obstante, las formas extrapulmonares (TBEP) presentan un interés especial ya que pueden conllevar morbilidad y riesgo de mortalidad elevado, sobre todo en las formas meníngeas y miliares, así como una mayor dificultad para realizar su diagnóstico en relación a la pulmonar. La localización de la tuberculosis parece estar determinada por la virulencia de la micobacteria, la vía de transmisión y la inmunidad innata del huésped⁸⁹. La proporción de pacientes con TBEP en relación con la de pacientes con TBP podría estar asociada con las enfermedades concomitantes, los grupos étnicos y los países^{87,88,90} Para el año 2012 se reportaron 5.4 millones de nuevos casos en el mundo de los cuales 0.8 millones correspondían TBEP⁹¹. Durante el 2002 al 2011 167,562 casos de TBEP fueron reportados por 30 países miembros de la Unión Europea (UE), Y aunque la TBP ha disminuido, la notificación de TBEP permanece estable con ligeras variaciones 3.4 por 100000 habitantes en el 2002 hasta 3.2 por 100000 habitantes en el 2011⁹². En la Organización mundial de la salud de la región de Europa durante el año 2012, 253.769 nuevos casos de TB fueron notificados, de los cuales 42.489 fueron TBEP ⁹¹(17%).

En los países desarrollados, con buenos programas de prevención y control, las tasas de TBEP han descendido más lentamente que la TBP y, proporcionalmente, parece aumentar en los últimos

años^{87,88,93}. Esto puede ser debido a una mejora en las técnicas diagnósticas y a una mejor declaración de la enfermedad, pero en estos países su mayor incidencia parece centrarse en determinados colectivos sociales: zonas urbanas, niños, ancianos, coinfectados por el VIH⁸, pacientes con trasplante de órganos, tratamientos inmunosupresores y en los inmigrantes de países con alta incidencia.

Las dificultades para el diagnóstico de la TBEP se deben a que los síntomas son inespecíficos y a que con frecuencia la localización de la enfermedad dificulta la obtención de muestras⁹². Por todo ello, es necesaria una alta sospecha diagnóstica por parte del médico, y la obtención de muestras adecuadas para su estudio microbiológico e histológico.

La tuberculosis es una enfermedad de declaración obligatoria en España. Hasta el año 2004 la única localización extrapulmonar que se recogía en el nivel nacional era la meningitis tuberculosa, y a partir de ese año se incluyeron todas las demás localizaciones extrapulmonares en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Esta información se fue incorporando progresivamente por las Comunidades Autónomas, y desde el año 2007 se dispone de datos de TBEP para toda España.

5.1.2. Material y Métodos

Tipos de estudio:

Se realizó un estudio transversal analítico.

Características de la población estudiada y variables:

Se incluyeron en el estudio todos los casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica RENAVE en el periodo 2007-2012, fueran o no confirmados por laboratorio. Los casos se declaran de forma individualizada, recogiendo distintas variables clínicas y epidemiológicas, de acuerdo a las recomendaciones europeas⁹⁴. Toda la información personal de los casos es eliminada en el nivel regional antes de su declaración al nivel estatal, por lo que las bases de datos disponibles en el nivel central son anónimas y no permiten la identificación de los casos. También existe un sistema de eliminación de duplicados.

Definiciones:

Se empleó la definición europea de caso de tuberculosis¹², que considera caso de TBP confirmada bacteriológicamente o clínicamente. La TBP fue definida como un caso que afecta el parénquima pulmonar y árbol traqueobronquial, así como de la laringe; y caso de TBEP al de cualquier otra localización no pulmonar cuando no hay afectación del parénquima pulmonar, incluyendo pleural y linfática intratorácica o extratorácica, espinal o columna vertebral, meníngea, sistema nervioso central, otras meninges genitourinario, peritoneal digestivo, diseminada y otras TB. Otros lugares de afectación también podrían ser registradas como desconocidas. Diseminada incluye TB de más de 2 órganos o sistemas, TB miliar y la TB en la que se ha aislado el *mycobacterium tuberculosis* en la sangre. Los casos con TB extrapulmonar y TB pulmonar concurrente fueron incluidos en la categoría de TB pulmonar.

Análisis:

Para el análisis, los casos se agruparon en TBP y TBEP. Las variables cuantitativas se describieron según su media y desviación estándar. Se establecieron diferencias entre los grupos de edad estudiados, mediante la prueba de comparación de proporciones. Se calcularon las OR crudas y

ajustadas por un modelo de regresión logística para los distintos factores de riesgo de la TBEP en relación a la TBP, empleando la TBP como categoría de referencia. Para el análisis de regresión logística se realizó un análisis estratificado, calculando el OR de Mantel Hanzsel (Univariante-OR crudo), posteriormente se realizó la regresión logística multivariante construyendo el modelo de efectos principales en el que las siguientes variables fueron analizadas fueron: edad, sexo, localización de la enfermedad, antecedentes de tratamiento antituberculoso, país de nacimiento, presencia de infección por VIH y resultados de cultivo.

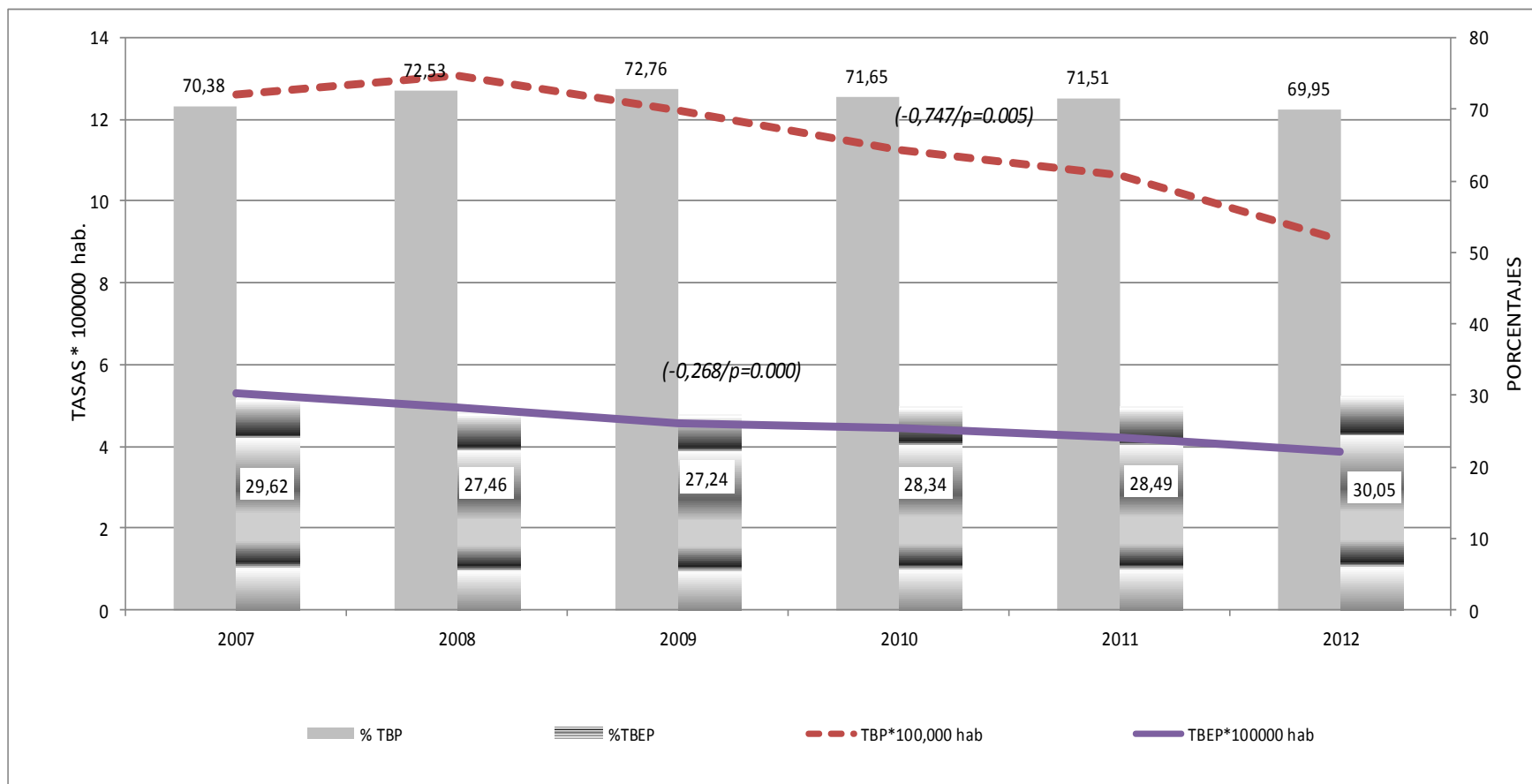
El cálculo de las tasas de incidencia para toda España se realizó utilizando las estimaciones de la población del Instituto Nacional de Estadística (INE), y para el cálculo de las tasas en población española y extranjera se emplearon las cifras del padrón continuo de población del INE. Se emplearon modelos de regresión lineal para el cálculo de la tendencia en el periodo 2007-2012 usando el método de mínimos cuadrados.

5.1.3. Resultados

El número total de casos de tuberculosis declarados en el periodo 2007-2012 e incluidos en el estudio fue de 44.050, de los que 31.508 (71,53%) fueron TBP y 12.542 (28,47%) fueron TBEP. Durante dicho periodo, las tasas de TBP disminuyeron de 12,62 casos/100.000 habitantes en 2007 a 9,06 casos/100.000 en 2012 ($\beta=-0,747$, $p=0,005$). Las tasas de TBEP mostraron también un descenso en el mismo periodo, si bien menos acusado (de 5,31 casos/100.000 en 2007 a 3,89 en 2012, $\beta=-0,268$, $p=0,000$). Paralelamente a la disminución de las tasas, el porcentaje de casos de TBEP respecto al total de casos de tuberculosis disminuyó hasta el año 2009 (de 29,6% en 2007 a 27,4% en 2009), para luego incrementarse de forma sostenida hasta 2012 (30,05%) ($p=0,04$). (Figura 1).

12. Figura 1 TB Extrapulmonar

Figura 1: Tasas de tuberculosis Pulmonar (TBP) y Extrapulmonar (TBEP) y porcentaje respecto a total de casos. España, 2007-2012.



Por sexo, las tasas de TBP Y TBEP, siempre se mantuvieron superiores en los hombres, comparado con las mujeres. Así, en TBP, las tasas disminuyeron en hombres de 16,53 a 11,73 y en mujeres de 8,81 a 6,03 en el periodo 2007-2012. En la TBEP la disminución fue de 6,01 a 4,27 en hombres, y de 4,63 a 3,34 en mujeres durante el mismo periodo.

La edad media de los casos de TBEP fue de $45,47 \pm 22$ años (44,90 en hombres y 46,26 en mujeres), frente a una edad media de $41,49 \pm 20$ años en TBP (43,78 en hombres y 37,11 en mujeres)

Las características de los casos de tuberculosis incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1. Los casos de TBEP presentan una proporción de mujeres superior a los de TBP (43,49 % de mujeres en los TBEP frente a 34,71% en los TBP). El grupo de de 15 a 44 años, presenta el mayor porcentaje de casos en ambos grupos; 30,47 % en TBP y 29,62% en TBEP.

El porcentaje de casos que han recibido tratamiento previo antituberculoso es inferior en los TBEP (3,74% frente a 6,14% en los TBP). El porcentaje de casos nacidos fuera de España, fue similar para TBP y TBEP, siendo 31% en ambos grupos. La confirmación microbiológica por cultivo, fue inferior en los casos de TBEP (41% frente a 68% en TBP). El porcentaje de casos coinfectados con el VIH fue superior en los TBEP (7,17% frente a 5,85% en los TBP).

Los resultados del análisis por regresión logística mostraron como principal factor de riesgo de TBEP la presencia de infección VIH (OR 1,39), mientras que los menores de 65 años presentaban un menor riesgo de TBEP. También se observó que los casos de TBEP presentan una probabilidad menor de estar confirmados por cultivo que los de TBP. (tabla 1).

13. Tabla 1 TB Extrapulmonar

Tabla 1.- Características de pacientes con tuberculosis extrapulmonar España 2007-2012

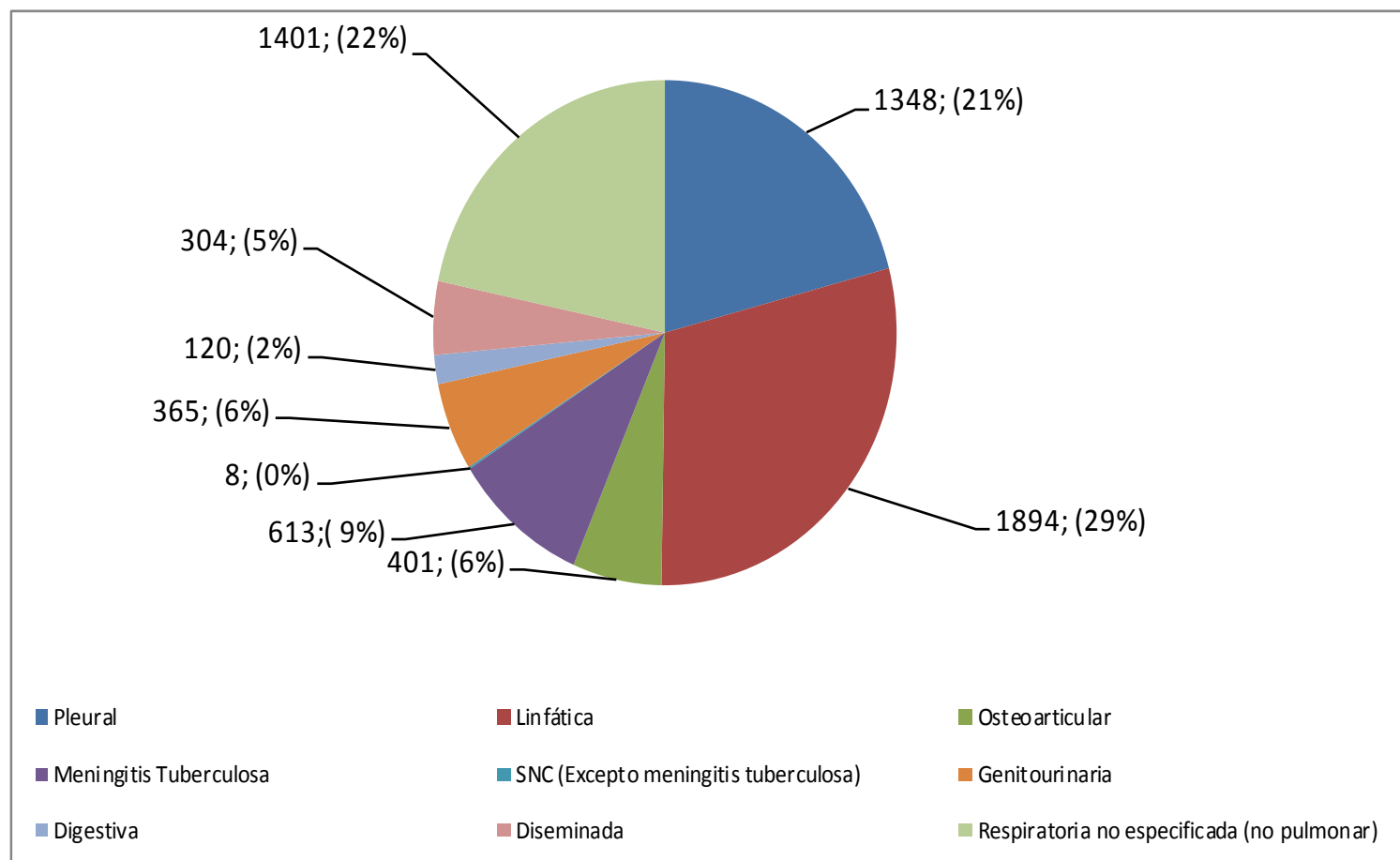
Variables		Tuberculosis Pulmonar		Tuberculosis Extrapulmonar		Total	OR crudo Riesgo para Tb extrapulmonar	OR Regresión para Tb extrapulmonar
		n	%	n	%		OR (IC)	OR (IC)
Sexo	Masculino (*)	20487	65,02	7060	56,29	27547	0,69 (0,66-0,72)	
	Femenino	10938	34,71	5455	43,49	16393		
	Desconocido	83	0,26	27	0,22	110		
Tipo de caso	Nuevo (*)	27812	88,27	10463	83,42	38275	1,55(1,40-1,72)	
	Previamente tratado	1935	6,14	469	3,74	2404		
	Desconocido	1761	5,59	1610	12,84	3371		
País de Nacimiento	Nacido en España (*)	21332	67,70	7787	62,09	29119	0,92(0,88-0,96)	
	Nacido fuera	9893	31,40	3937	31,39	13830		
	Desconocido	283	0,90	818	6,52	1101		
Grupos de edad	0 a 4 años (*)	1346	2,42	361	1,70	1707	0,66(0,59-0,75)	0,26(0,21-0,32)
	5 a14 años	1010	1,82	367	1,73	1377	0,91(0,81-1,03)	0,35(0,28-0,44)
	15 a 44años	16957	30,47	6294	29,62	23251	0,86(0,83-0,90)	0,84(0,77-0,93)
	45 a 64 años	7178	12,90	2411	11,35	9589	0,81(0,77-0,85)	0,65(0,58-0,73)
	>=65 años	4960	8,91	3090	14,54	8050	1,75(1,66-1,84)	
	Desconocido	57	0,10	19	0,09	76		
	Total	55643	100,00	21247	100,00	76890		
Presencia Ac VIH	Desconocido	12571	39,90	5791	46,17	18362		
	Presencia VIH (Si) (*)	1842	5,85	899	7,17	2741	1,43(1,31-1,55)	1,39(1,24-1,55)
	Presencia VIH (No)	17095	54,26	5852	46,66	22947		
Resultado cultivo	Positivo (*)	21578	68,48	5129	40,89	26707	0,24(0,23-0,25)	0,37(0,34-0,40)
	Negativo	3383	10,74	3376	26,92	6759		
	Desconocido	6547	20,78	4037	32,19	10584		

(*) Valor de referencia

De los 12.542 casos de TBEP, se disponía de información acerca de la localización en 6.454 casos (51,4%). Las localizaciones linfáticas, respiratorias sin especificar y pleurales fueron las formas extrapulmonares predominantes (1.894 (29%) casos de TB linfática, 1.401 (22%) de TB respiratoria no especificada y 1.348 (21%) casos de TB pleural. La cuarta localización en importancia fue la meningitis tuberculosa (613 casos, 9%) (Figura 2).

14. Figura 2 TB Extrapulmonar

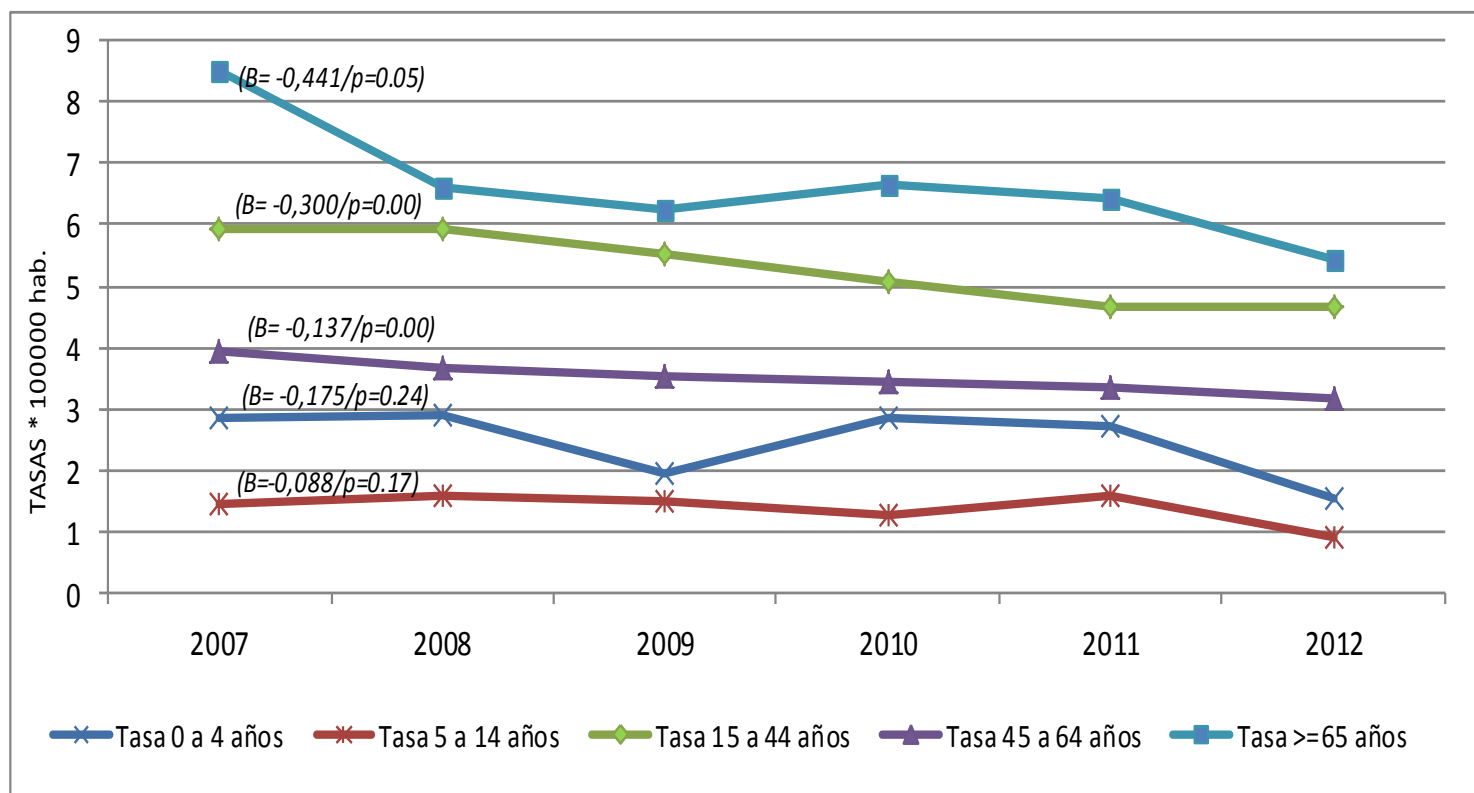
Figura 2 .- Principales localizaciones de los casos de Tuberculosis Extrapulmonar. España, 2007-2012



En el periodo de estudio, las tasas de TBEP descendieron en todos los grupos de edad (figura 3), si bien éste descenso sólo fue significativo en los adultos (≥ 15 años): Es decir los grupos siguientes: De 0 a 4 años ($\beta=-0,175$, $p=0,24$), de 5 a 14 ($\beta=-0,088$, $p=0,17$), 15 a 44 ($\beta=-0,300$, $p=0,00$), 45 a 64 ($\beta=-0,137$, $p=0,00$) y mayores de 65 ($\beta=-0,441$, $p=0,05$). En el año 2012 el grupo de edad con la incidencia de TBEP más elevada fue el de mayores de 65 años con 5,45 casos/100.000 habitantes, seguido por el de 15 a 44 años con 4,68 casos/100.000 habitantes.

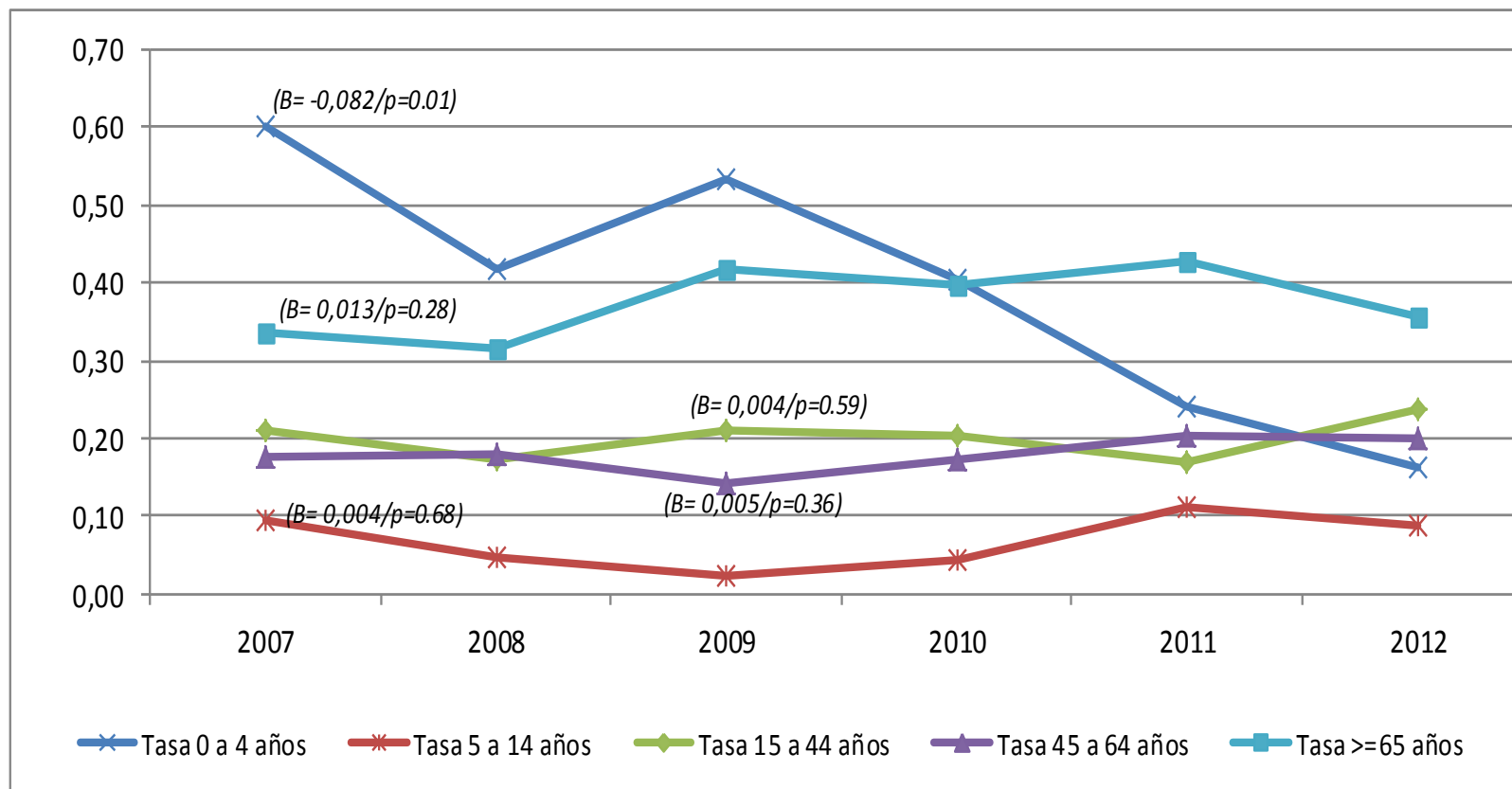
15. Figura 3 TB Extrapulmonar

Figura 3.-Tasas de Tuberculosis extrapulmonar por grupos de edad. España 2007-2012



Se calcularon por separado las tasas de meningitis tuberculosa por grupos de edad. En esta localización la evolución de la incidencia muestra un comportamiento diferente, ya que el único grupo de edad en el que se observa un descenso, y además estadísticamente significativo, es en el de 0 a 4 años ($\beta=-0,082$, $p=0,01$), mientras que en el resto de grupos la tendencia es a la estabilización e incluso un ligero aumento, sin significación estadística: de 5 a 14 años ($\beta=0,004$, $p=0,68$), de 15 a 44 ($\beta=0,004$, $p=0,59$), de 45 a 64 ($\beta=0,005$, $p=0,36$), y mayores de 65 ($\beta=0,013$, $p=0,28$). Siguiendo la tendencia de la TBEP, los grupos de edad con las incidencias más elevadas en el año 2012 fueron los de mayores de 65 y de 15 a 44 años, con 0,36 y 0,24 casos/100.000 habitantes respectivamente (figura 4).

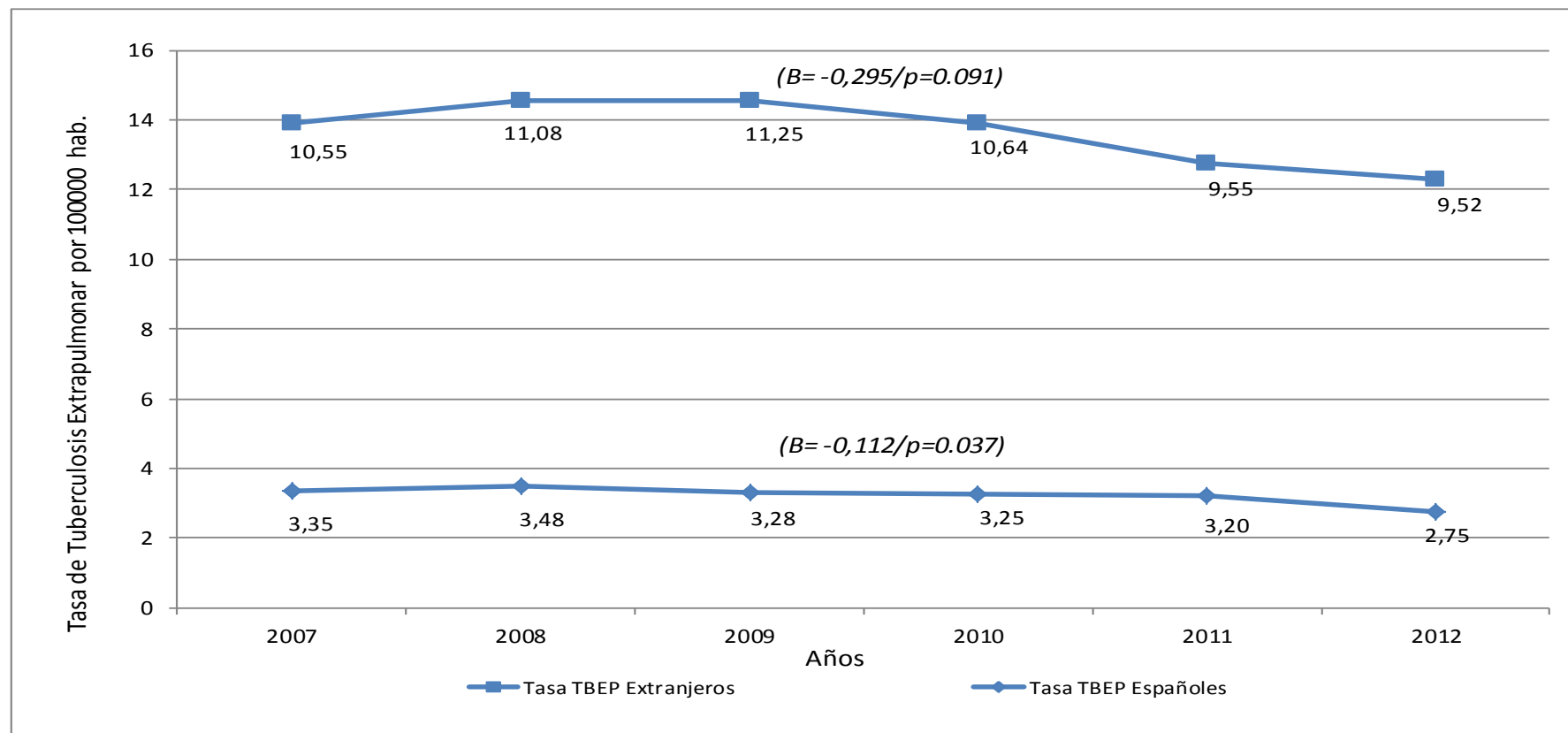
Figura 4.- Tasas de Meningitis Tuberculosa por grupos de edad España 2007-2012



Respecto al origen de los casos, la población extranjera presenta unas tasas de TBEP superiores a la española; en ambas poblaciones las tasas disminuyeron durante el periodo de estudio, aunque de forma no significativa en los nacidos fuera de España (figura 5). En españoles las tasas de TBEP pasaron de 3,36 casos/100.000 habitantes en 2007 a 2,75 en 2012 ($\beta=-0,112$, $p=0,04$), mientras que en extranjeros pasaron de 10,55 a 9,53 en el mismo periodo ($\beta=-0,295$, $p=0,09$). (Figura 5)

17. Figura 6 TB Extrapulmonar

Figura 5.-Tasas de Tuberculosis extrapulmonar en españoles y Extranjeros, españa 2007-2012



Se disponía de información sobre el país de nacimiento en 4.834 casos de los 13.830 extranjeros (35%). De éstos, 3.251 eran de TBP y 1.583 de TBEP. Se observa, que dentro de los casos de TBP, el mayor porcentaje de casos extranjeros corresponde a Marruecos (641 casos, 20%), seguido de Rumanía (460 casos, 14%). Entre los casos de TBEP extranjeros también predomina el origen marroquí (353 casos, 22%), ocupando el segundo lugar el origen asiático, especialmente India y Pakistán, países que entre los dos representan el 16% de los casos de TBEP (254 casos) (Tabla 2). El análisis de regresión logística mostró que los países con mayor riesgo de TBEP fueron Guinea Ecuatorial, Gambia, Senegal y Marruecos (con OR ajustado de 3,32, 2,51, 2,46 y 1,92 respectivamente), dentro de los asiáticos India (OR 4,49), y en América, los de Centro América (OR 2,28), seguidos de Perú (OR 1,73).(Tabla 2)

18. Tabla 2 TB Extrapulmonar

Tabla 2.- Casos de Tuberculosis Extrapulmonar en extranjeros según país de nacimiento y localización de TB. España, 2007-2012

País de nacimiento		Tuberculosis Pulmonar		Tuberculosis Extrapulmonar (*)		Total		OR crudo Riesgo para Tb extrapulmonar	OR Regresión (Ajustado) para Tb extrapulmonar
		n	%	n	%	n	%	OR(IC)	OR(IC)
Europa	Unión Europea otros	107	3,29	28	1,77	103	2,13	0,58(0,37-0,93)	0,78(0,36-1,67)
	No unión Europea otros	58	1,78	13	0,82	71	1,47	0,46(0,25-0,83)	0,64(0,22-1,86)
	Rumania	460	14,15	82	5,18	542	11,21	0,33(0,26-0,42)	0,62(0,37-1,04)
	Rusia	18	0,55	2	0,13	20	0,41	0,23(0,05-0,98)	0,39(0,08-1,79)
Africa	Africa otros países	189	5,81	126	7,96	315	6,52	1,4(1,11-1,77)	2,32(1,38-3,88)
	Africa Marruecos	641	19,72	353	22,30	994	20,56	1,17(1,01-1,35)	1,92(1,18-3,10)
	Africa Senegal	109	3,35	77	4,86	186	3,85	1,47(1,09-1,99)	2,46(1,42-4,25)
	Africa Gambia	61	1,88	44	2,78	105	2,17	1,50(1,01-2,21)	2,51(1,37-4,59)
	Africa Guinea ecuatorial	45	1,38	43	2,72	88	1,82	1,99(1,30-3,03)	3,32(1,78-6,21)
	Africa Guinea	21	0,65	12	0,76	33	0,68	1,17(0,58-2,39)	1,99(0,85-4,64)
Asia	Asia otros países	265	8,15	243	15,35	508	10,51	2,04(1,70-2,46)	3,19(1,94-5,23)
	Asia China	63	1,94	20	1,26	83	1,72	0,65(0,39-1,07)	1,10(0,56-2,19)
	Asia India	48	1,48	62	3,92	110	2,28	2,72(1,86-3,98)	4,49(2,47-8,17)
América	Norte América	5	0,15	2	0,13	7	0,14	0,82(0,16-4,24)	1,39(0,25-7,65)
	Centro América	107	3,29	70	4,42	177	3,66	1,36(1,00-1,85)	2,28(1,31-3,96)
	Sur América Bolivia	362	11,14	135	8,53	497	10,28	0,74(0,60-0,92)	1,30(0,78-2,15)
	Sur América Ecuador	250	7,69	124	7,83	374	7,74	1,02(0,82-1,28)	1,18(0,69-2,02)
	Sur América Perú	238	7,32	79	4,99	317	6,56	0,66(0,51-0,86)	1,73(1,03-2,88)
	Sur América otros	201	6,18	68	4,30		0,00	0,68(0,51-0,90)	1,15(0,68-1,96)
Oceania	Australia	3	0,09	0	0,00	3	0,06	1,49(1,46-1,52)	,00
Total		3251	100	1583	100	4834	100		

(*) Valor de referencia /No unión Europea otros: Son los otros países de a unión europea a excepción Rumania.

5.1.4. Discusión

Este es el primer estudio con representatividad nacional, que analiza la tendencia y características de los casos de TBEP para un periodo de seis años, con datos procedentes de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Durante el periodo de estudio, las tasas de TB han descendido en España de forma significativa; este descenso ha sido más acusado en las formas pulmonares mientras que en las extrapulmonares ha sido menos acusado. Paralelamente, en los últimos años se viene observando un aumento de la proporción de casos de TBEP respecto al total. Esto coincide con publicaciones que mencionan que al mejorar la situación epidemiológica de la TB, la prevalencia de EPTB no decrece por el contrario se incrementa^{87,88,93} Así mismo también se ha publicado que la mayor incidencia de TB pulmonar en una sociedad va acompañada de un menor porcentaje de TBEP, y en contraste una menor incidencia de TBP es usualmente acompañado de una relativa mayor proporción de TBEP⁹² como es el caso de España y de otros países de baja incidencia de TB.⁹⁵ Dicha tendencia no solo se ha observado en estudios de ámbito local en España⁸⁹, sino también en otros estudios realizados en países de baja incidencia⁹⁶, incluso en los países de la Unión Europea/Área Económica Europea (UE/AEE) lo que sugiere dificultades en el control de la enfermedad⁹².

Al analizar los casos por sexo; aunque las tasas siempre son mayores en hombres, el porcentaje de mujeres es superior en los casos de TBEP que en los de TBP, lo que coincide con estudios realizados en la Unión Europea⁹² así también en otros países^{97,98}. La razón de esto no se ha esclarecido, sin embargo se ha establecido algunas teorías relacionadas con la inmunidad celular, factores hormonales, acceso a los servicios de salud, problemas socioeconómicos, o algunos factores socioculturales⁹⁹

El grupo de edad con mayor riesgo de presentar TBEP fue el de mayores de 65 años, seguido del grupo de 15 a 44 años, algunos estudios mencionan que son los jóvenes los más afectados por TBEP^{100,101,102} en relación con los ancianos^{87,88,90,97,103} incluso que la TBEP es más frecuente en niños que en adultos, presumiblemente por la inmadurez de su sistema inmune¹⁰⁴. Por el contrario,

otros estudios no reportan asociación entre la edad y riesgo de TBEP^{87,105}.

El porcentaje de pacientes que han recibido tratamiento previo es menor en los pacientes con TBEP en relación con los pacientes con TBP, esto probablemente se debe al mayor riesgo de sub-notificación y sub-registro de casos de TBEP que en el caso de la UE ha sido demostrado¹⁰⁶, y hay un retraso en el diagnóstico de casos de TBEP, por la variada sintomatología de la TBEP¹⁰⁷ que muchas veces emerge después de un largo período de seguimiento. Un estudio en la UE ha evidenciado que la proporción de los pacientes de TBEP previamente tratados es muy baja (5,1%)⁹² en nuestro estudio esta proporción fue de 3,4% aún más bajo que el promedio de la UE.

La confirmación microbiológica por cultivo fue inferior en los casos de TBEP (41%) frente a la TBP (68%), esto coincide con algunos estudios como el realizado en Estonia¹⁰⁸; en el caso de la Unión Europea solo se ha llegado al 33.7% de confirmación por cultivos⁹², lo que se podría atribuir a la dificultad en la obtención de una muestra apropiada¹⁰⁹.

Los resultados del análisis por regresión logística mostraron como principal factor de riesgo de TBEP la presencia de infección VIH (OR 1,39), esto coincide con varios estudios que mencionan al VIH es un factor de riesgo para la diseminación de la TB y aparición de la TBEP^{96,110}. Incluso se menciona que una persona infectada con el VIH, puede tener 5 veces más riesgo que una no infectada⁸⁷. Desde mediados de 1980 se ha evidenciado el VIH como la principal causa de manifestaciones extra-pulmonares de la TB¹¹¹. Incluso se ha asociado el incremento de casos de TBEP con la epidemia de VIH¹¹².

Dentro de las formas de TBEP, la principal fue la linfática, lo que coincide con otros estudios¹¹³. La meningitis tuberculosa ocupa el cuarto lugar dentro de las formas de TBEP; ésta se estudia por separado por presentar rangos de fatalidad de 20 a 69%¹¹³ y su pronóstico está ampliamente influenciado por su diagnóstico y adecuado tratamiento temprano¹¹⁴. El descenso de la tasa de incidencia de la meningitis tuberculosa es significativo en el grupo de 0 a 4 años, aunque en el resto de grupos de edad la tendencia no es al descenso. En otros países se ha visto que los grupos más

afectados son los menores de 5 años como ha sucedido en Alemania y en Canadá¹¹⁵. Si bien en los últimos años se ha observado un incremento del número de casos en mayores de 5 años¹¹⁶. Algunos autores consideran que los casos de meningitis TB en adultos podría ser una expresión de factores de riesgo específicos de la edad incluyendo diabetes mellitus y condiciones de inmuno compromiso.

El porcentaje de casos extranjeros es el mismo en las formas pulmonares y extrapulmonares, sin embargo las tasas de TBEP en población extranjera son superiores que en la nacional, estos hallazgos coinciden con lo encontrado en diferentes países desarrollados, en los que se sugiere¹¹⁷ que muchos de los migrantes con TBEP provienen de regiones con alta prevalencia de TBEP^{100,101,118}. En este sentido, algunos estudios mencionan que el riesgo de tuberculosis en general, es mayor en el momento del ingreso del migrante al país receptor¹¹⁹, mientras que otros autores consideran que el riesgo de tuberculosis se mantiene por un período prolongado post migración¹²⁰ en Canadá se demostró que el 40% de los casos de TB se diagnosticaron a los 5 años pos ingreso al país receptor y la mitad de los casos a los 7 años después de la migración¹²¹.

En el caso de los extranjeros, solo contamos con información acerca del país de nacimiento en el 35% de éstos y no contamos con información del tiempo de residencia en España, ni del tiempo transcurrido entre su llegada al país y el diagnóstico de TB. Los resultados de la regresión logística mostraron que las personas nacidas en el continente Africano a excepción de Guinea, presentan un mayor riesgo de desarrollar TBEP, así como los nacidos en el continente asiático y específicamente a los pacientes de origen hindú, lo que coincide con otros estudios que mencionan que los pacientes procedentes de Africa y Asia tienen mayor probabilidad de presentar TBEP⁹. En cuanto a los pacientes asiáticos, se ha propuesto que podrían tener una variación genética que incrementa la susceptibilidad para presentar formas de TBEP¹²¹ pues en muchas partes del mundo los pacientes asiáticos presentan una mayor incidencia de TBEP, especialmente la TB linfática¹⁰⁴. A pesar que la mayor proporción de pacientes de procedencia Africana provienen de Marruecos, el riesgo es mayor si el paciente procede de Senegal, Gambia o Guinea Ecuatorial. En otros estudios como el realizado

en Holanda se ha observado que son los pacientes procedentes de Somalia, Asiáticos y de Marruecos los que presentan más riesgo de presentar formas de TBEP¹⁰. Otros estudios han explorado la relación entre el tipo de TBEP y la nacionalidad¹⁰, análisis que no hemos podido realizar debido a que el sistema de vigilancia recoge el país de nacimiento. Finalmente se ha observado un mayor riesgo de TBEP en pacientes procedentes de centro América y de Perú lo que coincide con investigaciones que han demostrado que los pacientes procedentes de Américas en general pueden presentar un mayor riesgo de TBEP, y que dicho riesgo se incrementa si los pacientes además presentan co-infección VIH¹⁰, lamentablemente en nuestro estudio no se verificó el riesgo de co-infección VIH por deficiencias en la información.

Nuestro estudio cuenta con algunas limitaciones como la reducción en el número de casos para algunas variables como país de nacimiento, localizaciones de TBEP, y hay ausencia de información para variables como tiempo de residencia de extranjeros en el país o fecha de ingreso al país entre otras que podrían complementar y mejorar el análisis presentado. Hay la posibilidad que otras causas de linfadenitis granulomatosa, particularmente aquella a *Mycobacterium non tuberculo* (*MNT*) en niños, podrían haberse incluido como EPTB. Los *MNT* podrían también haber sido incluidos como EPTB, así como la *MNT* pulmonares podrían haber sido diagnosticados como TBP.

6. CONCLUSIONES

6.1. Conclusiones del objetivo 1

Factores asociados al abandono de tratamiento antituberculoso convencional en el Perú

Los factores de riesgo identificados para abandono fueron los siguientes:

- Presentar sexo masculino.
- Presentar algún tipo de malestar durante el tratamiento (No reacción anafiláctica).
- Presentar el antecedente de abandono anterior.
- Presentar el antecedente de consumo de drogas recreativas.
- Presentar el antecedente de no estar satisfecho con la información recibida.
- Presentar el antecedente de considerar que no contaba con el tiempo necesario para acceder a la ESNPYCTBC.
- El riesgo de abandonar en el paciente con antecedente de abandono anterior es 7,95 (4,76-13,27), sin embargo; este riesgo se incrementa a 11,24 (4,00-31,62) si además de presentar el antecedente de abandono anterior, el paciente es pobre.

6.2. Conclusiones del objetivo 2

Epidemiología de las hospitalizaciones por tuberculosis en España: Análisis del Conjunto Mínimo Básico de Datos CMBD 1999-2009.

Nuestros resultados muestran:

- Las tasas de hospitalización por TB en España han disminuido de forma significativa en los años del estudio.
- Las tasas de TB en pacientes hospitalizados muestran un aumento en hombres.
- Las tasas de hospitalización por TB en la edad pediátrica, son más elevadas en los menores de 5 años que en los de 5 a 14 años. Este grupo es más vulnerable por su corta edad y la mayor probabilidad de presentar formas meníngeas
- En los grupos de edad pediátrica hospitalizados el descenso de las tasas de TBP ha sido menos acusado, lo que pone de manifiesto la necesidad de reforzar el control de la TB

infantil.

- Aunque no se puede asumir a partir de nuestros resultados un porcentaje preciso de casos hospitalizados en relación a los declarados, parece que este sigue siendo elevado, lo que haría pensar en un replanteamiento de las prácticas clínicas en relación a esta enfermedad.

6.3. Conclusiones del objetivo 3

Tuberculosis Extra pulmonar en España. Análisis del periodo 2007-2012 Estudio Nacional

- Luego del análisis epidemiológico podemos afirmar que la TBEP en España presenta un comportamiento epidemiológico similar al de los países de nuestro entorno.
- El descenso de las tasas ha sido significativo, si bien no tan acusado como en la TBP, y la proporción de casos de TBEP respecto al total de casos de TB ha aumentado.
- Los mayores de 65 años son los que presentan la incidencia más elevada, aunque hay una tendencia al descenso en todos los grupos de edad.
- Hay que prestar atención a los niños, que aunque muestran un descenso significativo en la meningitis tuberculosa, no lo hacen para todas las formas extrapulmonares.
- También las personas nacidas fuera de España son un grupo vulnerable, pues en estos las tasas de TBEP son muy superiores a las de la población española, y aunque han descendido, no ha sido de forma significativa.
- Se debe enfatizar el diagnóstico y tratamiento temprano de la TBEP y en la identificación de grupos vulnerables como inmunodeprimidos, niños y extranjeros así como incluir en los sistemas de vigilancia más variables de análisis, con la finalidad de caracterizar mejor estos grupos.

7.1. Resumen del objetivo 1

Factores asociados al abandono de tratamiento antituberculoso convencional en el Perú

Introducción: El abandono del tratamiento antituberculoso se asocia a contagios, resistencias, muerte y mayor costo económico. Nuestro objetivo fue identificar factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso no resistente en Perú.

Métodos: Estudio de casos y controles en pacientes diagnosticados durante 2004-2005. Se definieron como casos: pacientes que abandonaron el tratamiento por 30 días consecutivos y controles: Aquellos que lo cumplieron. Los factores se identificaron mediante regresión logística, calculándose los *odds ratios* (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC).

Resultados: Se analizaron 265 casos y 605 controles. El abandono se asoció al sexo masculino OR=1,62 (IC:1,07-2,44), a sentirse mal durante el tratamiento OR=1,76 (IC:1,19-2,62), al abandono previo OR=7,95 (IC:4,76-13,27), al consumo de drogas OR=3,74 (IC:1,25-11,14) y a la combinación de pobreza y abandono previo OR=11,24 (IC:4-31,62). Se identificaron como factores protectores: Recibir una buena información OR=0,25 (IC:0,07-0,94) y poder acceder al sistema sanitario en horarios brindados OR= 0,52 (IC:0,31-0,87).

Conclusiones: El abandono del tratamiento se asoció a factores no modificables (sexo masculino, abandono previo) y a otros cuyo control mejoraría el cumplimiento (malestar durante el tratamiento, consumo de drogas, pobreza, y a insatisfacción con la información, la atención médica y los horarios de visita).

Palabra clave: Abandono y tuberculosis.

7.2. Resumen del objetivo 2

Epidemiología de las hospitalizaciones por tuberculosis en España: Análisis del Conjunto Mínimo Básico de Datos CMBD 1999-2009.

Introducción: El conjunto mínimo básico de datos (CMBD) es una base clínico-administrativa sobre altas hospitalarias, de mucha utilidad en el nivel autonómico como fuente complementaria a la vigilancia. Existen escasos estudios de ámbito nacional sobre tuberculosis con el CMBD, por lo que se consideró de interés estudiar las características y la tendencia de los casos hospitalizados por tuberculosis (TB) en España.

Métodos: Estudio descriptivo de las principales variables del CMBD (sexo, edad, diagnóstico principal, tipo de alta, tiempo de estancia), y análisis de tendencia de las tasas de hospitalización por 100.000 habitantes, según diagnóstico principal, por sexo, grupo de edad y tipo de tuberculosis (TBP: TB pulmonar/TBEP: TB extrapulmonar), para el periodo 1999-2009 en España.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 65.609 hospitalizaciones (66% hombres, 66% TBP, 52% entre 15-44 años). La tasa global de TB para todo el periodo fue de 13,93 hospitalizaciones por 100.000 habitantes, siendo de 18,83 en hombres y 9,18 en mujeres. Las tasas de hospitalización por TBP y TBEP disminuyeron en el periodo 1999-2009 en ambos sexos (TBP en hombres, de 18 a 13, y mujeres de 8 a 6; TBEP en hombres, de 4 a 3, y en mujeres de 3 a 2 hospitalizaciones *100,000 hab). En TBP, los niños son los que presentan un menor descenso y en la TBEP en hombres hay un incremento en todos los grupos de edad desde 2005.

Conclusiones: Los resultados obtenidos son coherentes con los procedentes de la vigilancia. La lenta disminución de las tasas en niños y el aumento de las formas extrapulmonares en hombres podrían estar relacionados con la inmigración, por lo que es necesario mejorar el control de la tuberculosis en estos grupos.

Palabras clave: tuberculosis, hospitalización, registros

7.3. Resumen del objetivo 3

Tuberculosis Extra pulmonar en España. Análisis del periodo 2007-2012 Estudio Nacional

Introducción: Aunque el órgano más frecuentemente afectado en la tuberculosis es el pulmón, todos los órganos pueden ser afectados por el bacilo, por ello la tuberculosis extrapulmonar presentan un interés especial ya que pueden conllevar morbilidad y riesgo de mortalidad elevado.

Métodos: Se realizó un estudio transversal analítico. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, localización de la enfermedad, antecedentes de tratamiento antituberculoso, país de nacimiento, presencia de infección por VIH y resultados de cultivo. Se establecieron diferencias entre los grupos de edad estudiados, mediante la prueba de comparación de proporciones. Se calcularon las OR crudas y ajustadas por un modelo de regresión logística.

Resultados: El número total de casos de tuberculosis declarados en el periodo 2007-2012 e incluidos en el estudio fue de 44.050, de los que 31.508 (71,53%) fueron TBP y 12.542 (28,47%) fueron TBEP. Las tasas de TBEP descendieron en todos los grupos de edad. El principal factor de riesgo de TBEP fue la presencia de infección VIH (OR 1,39), mientras que los menores de 65 años presentaban un menor riesgo de TBEP.

Conclusiones: Los mayores de 65 años son los que presentan la incidencia más elevada, aunque hay una tendencia al descenso en todos los grupos de edad. Los niños, muestran un descenso significativo en la meningitis tuberculosa, sin embargo, no lo hacen para todas las formas extrapulmonares. En los nacidos fuera de España las tasas de TBEP son muy superiores a las de la población española.

Palabra clave: Tuberculosis/ Extrapulmonar TB/TBEP/

8. INDICE DE TABLAS

1. Figura 1.-Introducción	11
2. Figura 1 Abandono de tratamiento.....	22
3. Tabla 1 Abandono TB	27
4. Tabla 2 Abandono TB	28
5. Figura 1 Hospitalizaciones TB.....	37
6. Figura 2A y 2B Hospitalizaciones TB	39
7. Figura 3 Hospitalizaciones TB.....	41
8. Figura 4 Hospitalizaciones TB.....	43
9. Tabla 1 Hospitalizaciones TB	45
10. Tabla 2 Hospitalizaciones TB.	47
11. Figura 5 Hospitalizaciones TB	49
12. Figura 1 TB Extrapulmonar	59
13. Tabla 1 TB Extrapulmonar	61
14. Figura 2 TB Extrapulmonar	63
15. Figura 3 TB Extrapulmonar	65
16. Figura 4 TB Extrapulmonar	67
17. Figura 6 TB Extrapulmonar	69
18. Tabla 2 TB Extrapulmonar	71

9. REFERENCIAS

-
- ¹ World Health Organization (WHO): Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2014. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. 2014. Fecha de último acceso: Noviembre del 2015.
- ² A.A.M. Fitzgerald, Daniel W. Sterling Timothy R, Haas David W. *Mycobacterium tuberculosis*. Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed, pp. 2787-2818.e5
- ³ Fanlo P., Tiberio G.. Tuberculosis extrapulmonar. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2007 [citado 2016 Jun 21] ; 30(Suppl 2): 143-162. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400011&lng=es
- ⁴ Programa Nacional de Control de Enfermedades Transmisibles—Control de la Tuberculosis. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2000.
- ⁵ Meza M, Accinelli R, Mendoza D. Factores de riesgo para el fracaso del tratamiento antituberculoso totalmente supervisado. Rev Sociedad Peruana Med Interna. 1999; 33(8):140–4
- ⁶ Montes-Santiago J, Rey-García G, Mediero-Domínguez A, del Campo V, Felpeto I, Garet E, González-Fernández A. Tendencias seculares en la morbimortalidad y costes de hospitalización por tuberculosis en Galicia. Galicia Clin 2009; 70 (1): 19-24
- ⁷ Tejero ES, Asensio VP, Vaquero Puerta JL. Epidemiological surveillance of pulmonary tuberculosis treated at the specialized care level based on 2 data sources, Valladolid; Spain. Rev Esp Salud Publica 2003; 77(2):211-220.
- ⁸ Calpe J, Chiner E, Marin J, Armero V, Calpe A. Tuberculosis epidemiology in area 15 of the Spanish autonomous community of Valencia: Evolution from 1987 through 2001. Arch Bronconeumol. 2005;41:118–24.
- ⁹ Eur Respir J 2008; 31: 99–105 DOI: 10.1183/09031936.00020607 Copyright_ERS Journals Ltd 2008 Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany M. Forssbohm*,#, M. Zwahlen", R. Loddenkemper# and H.L. Rieder+

-
- ¹⁰ te Beek LA, van der Werf MJ, Richter C, Borgdorff MW. Extrapulmonary tuberculosis by nationality, The Netherlands, 1993-2001. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(9):1375-82. Epub 2006/11/01
- ¹¹ WHO. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Ginebra 2009.
- ¹² World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO Report 2002. Ginebra: WHO;2002.
- ¹³ World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO Report 2001. Ginebra:WHO;2001.
- ¹⁴ Wise J. WHO identifies 16 countries struggling to control tuberculosis. *BMJ*. 1998 Mar 28;316(7136):957.
- ¹⁵ Ministerio de Salud. Construyendo alianzas estratégicas para detener la tuberculosis: La experiencia peruana. Lima: Dirección General de Salud de las Personas; 2006.
- ¹⁶ Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis. Lima: Dirección General de Salud de las Personas; 2006.
- ¹⁷ Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994 Apr 28;330(17):1179-84.
- ¹⁸ Ministerio de Salud. Situación de la tuberculosis en el Perú. Informe de Gestión. In: Estrategia Sanitaria Nacional de Prevencion y Control de Tuberculosis, editor. Lima2008.
- ¹⁹ Alan Dever GE. Epidemiología y administración de servicios de salud. Washington. DC: OPS; 1991:258-61. (Edición en español). Organización Panamericana de la Salud
http://www.crid.or.cr/cd/CD_Inversion/pdf/spa/doc9654/doc9654-9.pdf
- ²⁰ Thomas R, Daly M, and P. J, Forewarned is forearmed - Randomised evaluation of a preparatory information film for cancer patients. *European Journal of Cancer*, August 2000

-
- ²¹ Thomas R, Thorton H, and M. J., Patient Information materials in Oncology: Are they needed and do they work? *Clinical Oncology*, 1999. 11
- ²² Olson, D. H. y Wilson, M. (1982). Family satisfaction. En Olson En D. H. Olson, H. McCubbin, H. Barnes, A. Larsen, M. Muxen y W. Wilson (Eds.), *Family inventories*. Family Social Science, University of Minnesota, St. Paul, Minnesota.
- ²³ Braga M, Mello DA, Morais APP, da Silva WC. Estudo de casos sobre abandono do tratamento da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes (Fortaleza, Cearám Brasil). *Cad Saúde Pública* 2001; 17:877-85.
- ²⁴ Garner P. GAT maker DOT work? *Lancet* 1998; 352:1326-7.
- ²⁵ Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Short-term incarceration for the treatment of non complice with tuberculosis treatment. *Chest* 1997; 112:57-62.
- ²⁶ Van der Werf TS, Dade GK, Van der Mark TW. Patient compliance with tuberculosis treatment in Ghana: factors infl uencing adherence to therapy in a rural service programme. *Tubercle* 1990; 71:247-52.
- ²⁷ Oliveira HB, Moreira FDC. Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episodios previos, Campinas SP, Brasil, 1993-1994. *Rev Saude Publica*. 2000;34(5):437-443.
- ²⁸ Manjarrez EMM, Serrano MV, Cano PG, Verduzco GE, Escandon RC, Escobedo PJ. Principales causas de abandono de tratamiento contra la tuberculosis pulmonar. *Gac Med Mex*. 1993;129(1):57-62.
- ²⁹ Troiano S, Forciniti S, Rodríguez P. Abandono de tratamiento de pacientes con tuberculosis. *Rev Arg Tórax* 1999; 60:58-63.
- ³⁰ Galván F, Santiuste C. Factores relacionados con el cumplimiento de la quimioprofilaxis contra la tuberculosis. *Med Clín (Barc)* 1998; 111:655-7.
- ³¹ Jimenez GD, López PD, Medrano MJ, Valle MJ. Factores asociados al abandono de pacientes bacillíferos al programa de control de tuberculosis, Managua, Nicaragua, 1998-1999. Managua:

Centro de Investigaciones y Estudios de la Salud (CIES-UNAN); 1992; 1-42.

³² Jaiswal A, Singh V, Ogden JA, Porter JDH, Sharma PP, et al. (2003) Adherence to tuberculosis treatment: Lessons from the urban setting of Delhi, India. *Trop Med Int Health* 8: 625-633.

³³ Johansson E, Long NH, Diwan VK, Winkvist A (1999) Attitudes to compliance with tuberculosis treatment among women and men in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 3: 862-868

³⁴ George LJ (2003) Compliance with medication and directly observed therapy in the treatment of TB in Lesotho [PhD dissertation]. Philadelphia (PA): Faculty of the School of Social Work, University of Pennsylvania. 300 p.

³⁵ Farmer P, Robin S, Ramilus ST, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and “compliance”: Lessons from rural Haiti. *Sem Respir Infect* 1991; 6:254-60.

³⁶ Quiroga M, Ospina ML. Abandono de tratamiento antiTBC, Cali Colombia 1999-2000 (Tesis de Grado). Maestría en epidemiología, Escuela de Medicina Social, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. 2002.

³⁷ Al-Hajjaj MS, Al-Khatim IM. High rate of non-compliance with anti-tuberculosis treatment despite a retrieval system: a call for implementation of directly observed therapy in Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Apr;4(4):345-9.

³⁸ Pozsik CJ. Compliance with tuberculosis therapy. *Med Clin North Am* 1993; 77:1289-301.

³⁹ Sebastian MS1, Bothamley GH. Tuberculosis preventive therapy: perspective from a multi-ethnic community. *Respir Med*. 2000 Jul;94(7):648-53.

⁴⁰ Bam TS, Gunneberg C, Chamaroonsawasdi K, Bam DS, Aalberg O, Kasland O et al.. Factors affecting patient adherence to DOTS in urban Kathmandu Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(3): 270-76.

⁴¹ O’Boyle SJ, Power JJ, Ibrahim MY, Watson JP. Factors affecting patient compliance with anti tuberculosis chemotherapy using directly observed treatment short course strategy (DOTS). *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(4): 307-12.

⁴² White MC et al. A clinical trial of a financial incentive to go to the tuberculosis clinic for

isoniazid after release from jail. *Int. Tuberc Lung Dis.*

1998; 2:506-12.

⁴³ Homedes N, Ugalde A. ¿Qué sabemos del cumplimiento de los tratamientos médicos en el tercer mundo? *Bol Of Sanit Panam* 1994; 116:491-517.

⁴⁴ Soza Pineda NI, Pereira SM, Barreto ML. Abandono del tratamiento de la tuberculosis en Nicaragua: resultados de un estudio comparativo. *Rev Panam Salud Publica.* 2005;17(4):271-278

⁴⁵ Kilpatrick GS. Compliance in relation to tuberculosis. *Tubercle* 1987;68:31-2.

⁴⁶ Peltzer, K. et al. Factors at first diagnosis of tuberculosis associated with compliance with the directly observed therapy (DOT) in the Limpopo Province, South Africa 2002. *Curationis* 2002; 25(3):55-67.

⁴⁷ Bam TSa, Chand KBb and Shrestha SDc Factors Responsible for Non-compliance among Tuberculosis Patients in Kailali District, Nepal Journal of Nepal Health Research Council Vol.3 No.2 October 2005.

⁴⁸ ¿Qué es la estrategia DOTS/TAES?. Guía para comprender la estrategia de lucha antituberculosis recomendada por la OMS y conocida como estrategia DOTS/TAES. Ginebra, OMS, 1999.

⁴⁹ Bam TS, Gunneberg C, Chamaroonsawasdi K, Bam DS, Aalberg O, Kasland O et al.. Factors affecting patient adherence to DOTS in urban Kathmandu Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(3): 270-76.

⁵⁰ Albuquerque MFM, Leito CCS, Campelo ARL, Souza WV, Salustiano A. Fatores prognosticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil, 1994-1999. *Rev Pan Salud Publica.* 2001;9(6):368-374.

⁵¹ Natal S, Valente J, Gerhardt G, Penna ML. Modelo de predictivo para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar. *Bol Pneum Sanit.* 1999;7(1):67-78.

⁵² Deheinzelin D, Takagaki TY, Sartori AMC, Leite OHM, Neto VA, Carvalho CRR. Fatores preditivos de abandono de tratamento por pacientes com tuberculose. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1996;51(4):131-135.

-
- ⁵³ Gasner MR, Maw KL, Feldman GE, Fujiwara PI, Frieden TR. The use of legal action in New York City to ensure treatment of tuberculosis. *N Eng J Med* 1999; 340:359-66.
- ⁵⁴ Farmer P, Robin S, Ramilus ST, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and “compliance”: Lessons from rural Haití. *Sem Respir Infect* 1991; 6:254-60.
- ⁵⁵ Godoy P, Castilla J, Rullan J, Incidencia y factores de riesgo de tuberculosis en pacientes coinfectados por el VIH en España. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 205-208.
- ⁵⁶ Centro Nacional de Epidemiología. Declaración numérica de casos. Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO).Madrid España. Instituto de Salud Carlos III,2012.
- ⁵⁷ European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control , 2011.
- ⁵⁸ Real Decreto 2210/1995 del 24 de enero de 1996, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.(Boletín Oficial del Estado. núm 21, de 24-01-1996).
- ⁵⁹ Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (I). *Bol Epidemiol Semanal* 2003; 11(16):181-184.
- ⁶⁰ Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (II). *Bol Epidemiol Semanal* 2003; 11(17):193-195.
- ⁶¹ Lopez IR, Asensio VP, Vicente Virseda JA, Gonzalez M, I, Udaondo Cascante MA. Tuberculosis pathology attended in emergency through the analysis of the hospital discharges MBDS in the West Valladolid Area, Spain (2002-2006). *Rev Esp Salud Publica* 2009; 83(2):279-290.
- ⁶² Montes-Santiago J, Rey-García G, Mediero-Domínguez A, del Campo V, Felpeto I, Garet E et al. Tendencias seculares en la morbilidad y costes de hospitalización por tuberculosis en Galicia. *Galicia Clin* 2009; 79(1):19-24.
- ⁶³ Montes-Santiago J, Fernandez C, Rey G, Mediero A. Tuberculosis-related hospitalization in Spain: a cost analysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(6):358-361.

-
- ⁶⁴ Rodríguez E, Villarrubia S, Díaz O, Hernández G, Tello O. Situación de la tuberculosis en España. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en 2009. *Bol Epidemiol Semanal* 2010; 18(22):213-216.
- ⁶⁵ Esparza Muñoz H, Tobalina Gómez M, Larrañaga Larrañaga N, García Calabuig MA. Incidencia de tuberculosis en el Área Sanitaria de Álava en el período 1990-1993. *Rev Esp Salud Pública*. 1996;70:35-43.
- ⁶⁶ Anibarro García L, Vázquez-Gallardo R, Toubes Navarro ME, Penas Truque A, Lema Mougán R, Túnez Bastida V, et al. Epidemiología de la tuberculosis en Galicia. *An Med Interna (Madrid)*.1999;16:290-6.
- ⁶⁷ Díez M, Huerta C, Moreno T, Caloto T, Guerra D, Pozo F, et al. Multicentre Project for Tuberculosis Research (MPTR) Study Group. Tuberculosis in Spain: epidemiological pattern and clinical practice. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:295-300
- ⁶⁸ Vallés X, Sánchez F, Pañela H, García de Olalla, Jansá JM, Caylá JA, Tuberculosis importadas: una enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 376-378.
- ⁶⁹ Grupo de Trabajo de los Talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 549-562.
- ⁷⁰ Martín V, Aranzazu M, Ramos J, Otero A, Cortizo J, Travieso S. Incidencia de tuberculosis respiratoria en la provincia de León según el sistema de notificación de enfermedades de declaración obligatoria, 1992-1999. *Rev Esp Salud Pública*. 2002; 76 (3): 239-48.
- ⁷¹ Ortells-Ros E, Navarro-Calderón E, Abad I, Borrás R, Carbonell E, González A et al. Altas hospitalarias en población inmigrante en 2006-2010 vs. 2001-2002 en la ciudad de Valencia. *Bol Epidemiol Semanal* 2011; 19 (4): 48-53.
- ⁷² Te Beek L, van der Werf M, Richter C, Borgdorff M. Extrapulmonary tuberculosis by nationality, the Netherlands, 1993-2001. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12(9):1375-1382.
- ⁷³ Redondo, R. y C. BOE (2005): "Decomposition analysis of Spanish life expectancy at birth:

Evolution and changes in the components by sex and age”, Demographic Research,13 (20), pp. 521-546 [Disponible on line en <http://www.demographic-research.org/Volumes/Vol13/20/13-20.pdf>]

⁷⁴ Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Garcia-Miguel MJ, Mendez-EchevarriaA, Lopez G,Aracil FJ et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children: a three-decade review. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(7):648-651.

⁷⁵ Rodriguez E, Garrido M, Villarrubia S, Martin L, Hernandez kG. Epidemiology of childhood tuberculosis in Spain: 2005-2009. *Rev Esp Salud Publica* 2012; 86(1):49-59.

⁷⁶ Sandgren A, Hollo V, Quinten C, Manissero D. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Euro Surveill* 2011; 16(12):**7-8**.

⁷⁷ Ozbay B, Uzun K. Extrapulmonary tuberculosis in high prevalence of tuberculosis and low prevalence of HIV. *Clin Chest Med.* 2002;23:351–4.

⁷⁸ Grupo de Trabajo de la SEPAR. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis Normativa *Arch Bronconeumol* 2010;46(5):255–274

⁷⁹ García-Fernandez C, Vera I, Jaén F, Sanz MI, Palenque E, De Juanes JR. Tuberculosis en ancianos en un hospital general de la Comunidad de Madrid, 1994-2003. *An Med Interna.*2006; 23 (4): 161-65.

⁸⁰ Muñoz-Gonzalez F, Guerra-Laso J, Garcia-Garcia S, Lopez-Velos M, Raposo-Garcia S, Carracedo-Falagan N et al. Aproximación a la incidencia real de tuberculosis en el Área de Salud de León: aplicación del método captura-recaptura para comparar 2 fuentes de información. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(2):82–87

⁸¹ Tuberculosis in the UK: Annual report on tuberculosis surveillance in the UK, 2012. London: Health Protection Agency, July 2012.

⁸² Multidrug-resistant tuberculosis outbreak in an HIV ward in Madrid, Spain: 1991–1995. *MMWR* 1996; 45: 330–333.

⁸³ Guerrero A, Cobo J, Fortún J, et al. Nosocomial transmission of *Mycobacterium bovis* resistant to

-
- 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. *Lancet* 1997; 350: 1738–1742.
- ⁸⁴ Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar I., Ibraim E., Caminero J.A., De Vries G. et al. European Union Standards for Tuberculosis Care, *Eur Respir J.* 2012 April; 39(4): 807–819.
- ⁸⁵ World Health Organization (WHO): Global tuberculosis control, WHO report 2002. <http://www.who.int/gtb/publications/globrepo2/index.html>. 2002. Fecha de último acceso: Noviembre del 2013.
- ⁸⁶ World Health Organization (WHO): Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2013. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. 2013. Fecha de último acceso: Noviembre del 2013.
- ⁸⁷ Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2004;38(2):199-205. Epub 2003/12/31.
- ⁸⁸ Gonzalez OY, Adams G, Teeter LD, Bui TT, Musser JM, Graviss EA. Extra-pulmonary manifestations in a large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003 Dec;7(12):1178-85.
- ⁸⁹ Garcia-Rodriguez JF, Alvarez-Diaz H, Lorenzo-Garcia MV, Marino-Callejo A, Fernandez-Rial A, Sesma-Sanchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica.* 2011;29(7):502-9. Epub 2011/05/17.
- ⁹⁰ Ilgazli A, Boyaci H, Basyigit I, Yildiz F. Extrapulmonary tuberculosis: clinical and epidemiologic spectrum of 636 cases. *Archives of medical research.* 2004;35(5):435-41. Epub 2004/12/22.
- ⁹¹ World Health Organization (WHO): Global tuberculosis report 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf 2012. Fecha de último acceso: Diciembre del 2013.

-
- 92 Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011 . Euro Surveill. 2013;18(12):pii=20431. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20431>.
- 93 Korzeniewska-Koseła M. Gruźlica w Polsce w 2010 roku. Przegl.Epidemiol. 2012; 66: 329–334.
- ⁹⁴ European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.
- 95 European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2011.
- 96 Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009;49(9):1350-7. Epub 2009/10/02
- 97 Noertjojo K, Tam CM, Chan SL, Chan-Yeung MM. Extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2002;6(10):879-86. Epub 2002/10/09.
- 98 Enarson DA, Ashley MJ, Grzybowski S, Ostapkowicz E, Dorken E. Non-respiratory tuberculosis in Canada. Epidemiologic and bacteriologic features. Am J Epidemiol 1980 Sep;112(3):341-51.
- 99 Chan-Yeung M, Noertjojo K, Chan SL, Tam CM. Sex differences in tuberculosis in Hong Kong. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2002;6(1):11-8. Epub 2002/04/05.
- 100 Reuter H., Wood R., Schaaf H.S., Donald P.R. Overview of extrapulmonary tuberculosis in adults and children. Tuberculosis. 2009. 377–396.
- 101 Forssbohm M, Zwahlen M, Loddenkemper R, Rieder HL. Demographic characteristics of

patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. The European respiratory journal. 2008;31(1):99-105. Epub 2007/09/07

102 Donald PR, Marais BJ, Barry CE, 3rd. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. Lancet. 2010;375(9729):1852-4. Epub 2010/05/22.

103 Sreeramareddy CT, Panduru KV, Verma SC, Joshi HS, Bates MN. Comparison of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Nepal- a hospital-based retrospective study. BMC infectious diseases. 2008;8:8. Epub 2008/01/26.

104 Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2004;8(5):658-74. Epub 2004/05/13

105 Musellim B, Erturan S, Sonmez Duman E, Ongen G: Comparison of extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis cases: factors influencing the site of reactivation. Int J Tuberc Lung Dis 2005,9:1220-3.

106 Hong SJ, Park YS, An H, Kang SM, Cho EH, Shin SS. Factors leading to under-reporting of tuberculosis in the private sector in Korea. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2012;16(9):1221-7. Epub 2012/07/17.

107 Thompson BC. The pathogenesis of tuberculosis of peripheral lymph nodes. A clinical study of 324 cases. Tubercle 1940; 21: 217–235.

108 Pehme L, Hollo V, Rahu M, Altraja A. Tuberculosis during fundamental societal changes in Estonia with special reference to extrapulmonary manifestations. Chest. 2005;127(4):1289-95. Epub 2005/04/12.

109 Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska- Kosela M, Chiotan DI, Pace-Asciak A, Slump E, Rumetshofer R, Abubakar I, Kos S, Svetina-Sorli P, Haas W, Bauer T, Sandgren A, van der Werf MJ. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. Euro

Surveill. 2013;18(12):pii=20432. Available online:
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20432>

110 Cailhol J, Decludt B, Che D. Sociodemographic factors that contribute to the development of extrapulmonary tuberculosis were identified. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:1066–71.

111 Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine.* 1991;70(6):384-97. Epub 1991/11/01.

112 Harris T.G., Li J., Hanna D.B., Munsiff S.S. Changing sociodemographic and clinical characteristics of tuberculosis among HIV-infected patients. New York City, 1992–2005. *Clin. Infect. Dis.*,2010; 50: 1524–1531.

113 Christensen AS, Roed C, Omland LH, Andersen PH, Obel N, Andersen AB. Long-term mortality in patients with tuberculous meningitis: a Danish nationwide cohort study. *PloS one.* 2011;6(11):e27900. Epub 2011/12/02.

114 Jordan Jimenez A, Tagarro Garcia A, Baquero Artigao F, del Castillo Martin F, Borque Andres C, Romero MP, et al. [Tuberculous meningitis: a review of 27 years]. *An Pediatr (Barc).* 2005;62(3):215-20. Epub 2005/03/02. Meningitis tuberculosa: revision de 27 anos.

115 Ducomble T, Tolksdorf K, Karagiannis I, Hauer B, Brodhun B, Haas W, Fiebig L. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. *Euro Surveill.* 2013;18(12):pii=20436. Available online:<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20436>

116 Phypers M, Harris T, Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):99-103. PMID:16466045

117 Andersen P, Thomsen VØ. Tuberkulose 2000 DEL I_/II, EPINYT 2001; uge 43, 44.

118 Asghar R.J., Pratt R.H., Kameron S., Navin T.R. Tuberculosis in South Asian living in the United States 1993–2004. *Arch. Int. Med.* 2008; 168: 936–943.

119 McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis--the effect of visiting Asia. *British journal of diseases of the chest.* 1984;78(3):248-53. Epub 1984/07/01.

120 Lillebaek T, Andersen AB, Dirksen A, Smith E, Skovgaard LT, Kok-Jensen A. Persistent high incidence of tuberculosis in immigrants in a low-incidence country. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(7):679-84. Epub 2002/07/04.

121 Fernando SL, Saunders BM, Sluyter R, Skarratt KK, Goldberg H, Marks GB, et al. A polymorphism in the P2X7 gene increases susceptibility to extrapulmonary tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(4):360-6. Epub 2006/11/11.